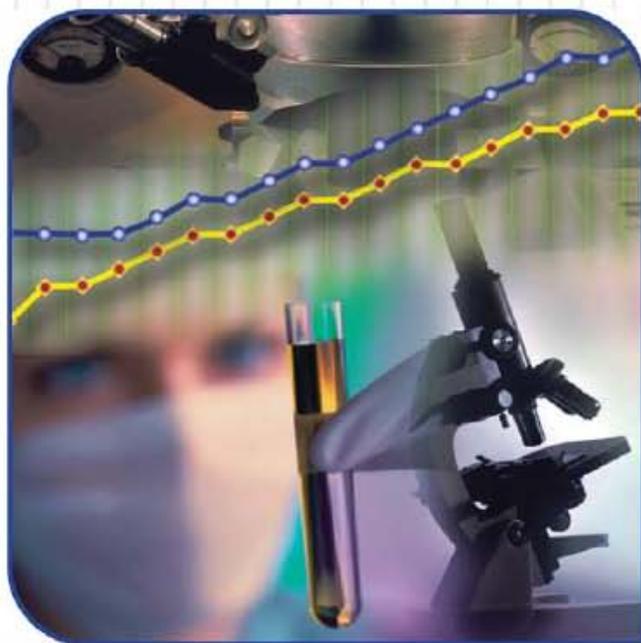


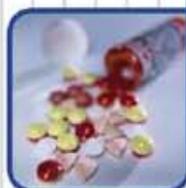
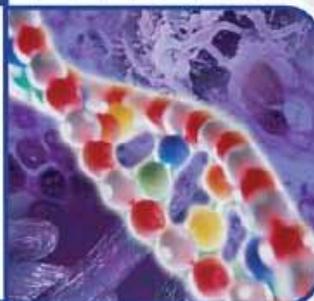


Rapporti ISTISAN

11/17



Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sui risultati dell'attività svolta nel 2010



ISSN 1123-3117

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sui risultati dell'attività svolta nel 2010**

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

11/17

Istituto Superiore di Sanità

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2010.

2011, x, 548 p. Rapporti ISTISAN 11/17

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 2011. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2010.

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 2010.

2011, x, 548 p. Rapporti ISTISAN 11/17 (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 2011 programmes. Finally, a list of publications produced in 2010 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 2010*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/17).

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 2011



INDICE

Lista degli acronimi	vii
Prefazione	xi
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.....	40
Attività internazionali.....	44
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 degli ambienti di vita.....	55
Reparto Igiene dell'aria.....	56
Reparto Igiene delle acque interne.....	56
Reparto Meccanismi di tossicità.....	57
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura.....	57
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	57
Reparto Sostanze e preparati pericolosi.....	58
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.....	62
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	64
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	71
Reparto Immunoregolazione.....	74
Reparto Immunoterapia sperimentale.....	78
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	80

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare	82
Reparto Neurobiologia molecolare	86
Reparto Neurologia sperimentale	91
Reparto Neuroscienze comportamentali	93
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia	95
Reparto Terapia genica e cellulare.....	96
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare	100
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica	102
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche	102
Reparto Cellule staminali ed endotelio	103
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi	104
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche	105
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate	106
Reparto Lipidi e arteriosclerosi.....	108
Reparto Metodologie trasfusionali.....	109
Reparto Oncologia medica	110
Reparto Oncologia molecolare	111
Dipartimento del Farmaco	113
Reparto Farmaci antitumorali	119
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping	121
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali	121
Reparto Farmacologia cardiovascolare.....	123
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale	124
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus	124
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	125
Reparto Farmacopea e qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei.....	126
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina Generale	127
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione.....	127
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità controllo post-marketing. Coordinamento delle valutazioni chimico-farmaceutiche dei medicinali	128
Reparto Ricerca per la salute del bambino.....	129
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali, farmaci biologici.....	130
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I	131
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....	133
Reparto Epatiti virali	134
Reparto Epidemiologia	137
Reparto Immunità antinfettiva	137
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche	139
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche	141
Reparto Malattie immunomediate	142
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali	143
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	144
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati	144
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	145
Reparto Micosi superficiali e sistemiche	146
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)	146
Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.....	148
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica	151
Reparto Alimentazione	152
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute	152
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti	152
Reparto Dietetica	153
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione	153
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali	153
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana	154
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari.....	154
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina	154
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti	155

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche.....	155
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria.....	156
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti.....	156
Reparto Zoonosi virali.....	156
Dipartimento di Tecnologie e salute.....	157
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti.....	168
Reparto Bioingegneria cardiovascolare.....	168
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti.....	169
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	169
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	170
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute.....	170
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	171
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi.....	171
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale.....	171
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	171
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	172
Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina.....	172
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi.....	172
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche.....	173
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS.....	174
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.....	178
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia.....	179
Reparto Patogenesi dei retrovirus.....	179
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani.....	180
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	181
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.....	182
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida.....	193
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	195
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari.....	196
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	202
Reparto Epidemiologia genetica.....	205
Reparto Farmacoepidemiologia.....	207
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva.....	218
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti.....	219
Reparto Salute mentale.....	227
Ufficio di Statistica.....	229
Centro nazionale delle sostanze chimiche.....	234
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio.....	237
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele.....	238
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.....	239
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici.....	241
Reparto Prodotti biologici.....	244
Reparto Vaccini batterici.....	245
Reparto Vaccini virali.....	246
Centro Nazionale Malattie Rare.....	248
Reparto Farmaci orfani.....	257
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici.....	258
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione.....	258
Reparto Test genetici.....	258
Organismo di valutazione e accreditamento (già ISS ORL).....	260
Reparto Attività tecnico scientifica.....	264
Reparto Formazione e comunicazione.....	265
Reparto Valutazione e accreditamento.....	265
Centro Nazionale Sangue.....	266
Area giuridico-amministrativa.....	274
Area sanitaria.....	275

Centro Nazionale Trapianti	277
Direttore Generale	279
Area analisi e valutazione statistiche	279
Area medica.....	279
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali	280
Area sistema informativo trapianti.....	280
Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale	281
Settore Biologico	285
Settore Sperimentazione animale.....	285
Servizio Informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali	286
Settore I - Informatica.....	295
Settore II - Documentazione	295
Settore III - Biblioteca	296
Settore IV - Attività Editoriali	296
Uffici della Presidenza	297
Segreteria del Presidente.....	297
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	299
Ufficio Stampa.....	301
Unità di bioetica	302
Direzione Generale	303
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali	304
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.....	318
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori.....	331

Parte 3

PROGETTI SPECIALI	335
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	337
Malattie rare	337
Oncologia	339
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e <i>National Institutes of Health</i>	341
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	342
Accordo tra ISS e <i>National Library of Medicine</i> (NLM): formazione medica e servizi sanitari.....	343
AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP).....	343
Archivi sostanze e preparati pericolosi	345
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale.....	347
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	350
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	352
Banca di campioni biologici	354
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	357
Controllo dei dispositivi medici.....	358
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.....	360
<i>Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk</i>	363
<i>EU Joint Action: health examination survey</i>	364
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT).....	366
<i>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases</i> (EDCTP).....	368
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	369
Il volo di Pegaso	375
Incidenti in ambienti di civile abitazione	376
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	378
Lotta al doping sportivo	385
OKkIO alla salute	386
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia	388
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	391

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie	393
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta	395
Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri.....	396
Progetto SARS.....	400
Progetto europeo: strategie neuro protettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe.....	400
Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma GUADAGNARE SALUTE.....	402
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS.....	405
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero.....	405
Programma Oncotecnologico.....	406
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	408
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	410
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	412
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)	415
Registro nazionale della legionellosi	418
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate	420
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	422
Registro nazionale gemelli.....	424
Registro nazionale malattie rare.....	428
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA	430
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).....	433
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo.....	435
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.....	437
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).....	439
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	442
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)	445
Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	446
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio	449
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia	449
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	451
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	453
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	455

Parte 4

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI	459
Articoli di rivista.....	461
Monografie e contributi in monografie.....	517
Rapporti tecnici	523
Atti di congresso.....	539

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 2010 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 circa 850 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 2010 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 e accreditamento (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell'1 agosto 2008).
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche e 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 (OMS, 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 del Servizio Sanitario Nazionale (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.

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 encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

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

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

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

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS, in particolare il Dipartimento BCN, ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Infrastructure Network*, ECRIN) e delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*, BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

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 2010.

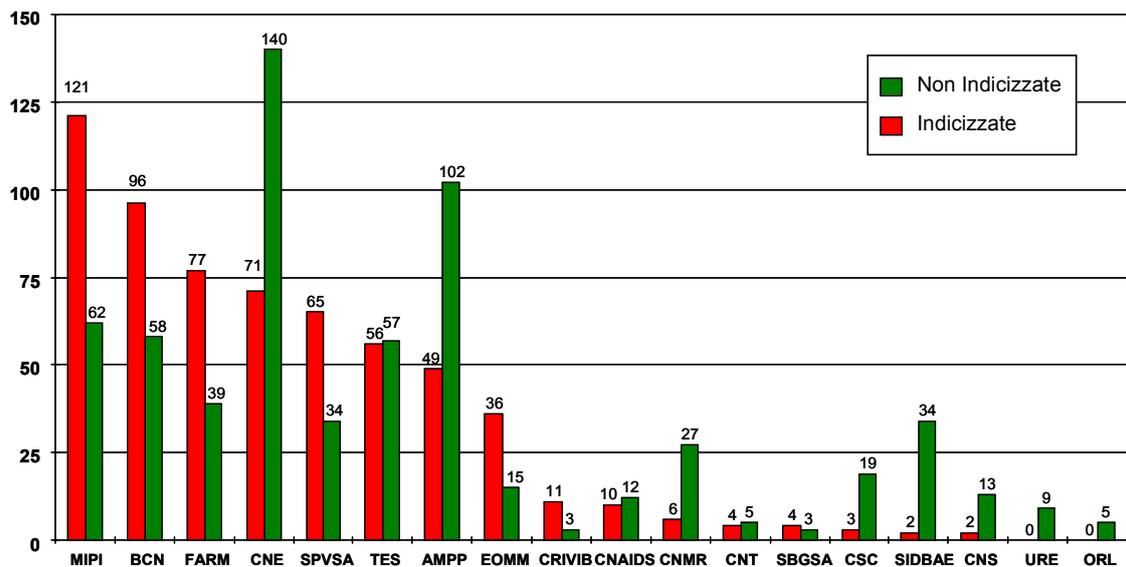


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2010 suddivise per struttura

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 30/5/2002 (prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica).

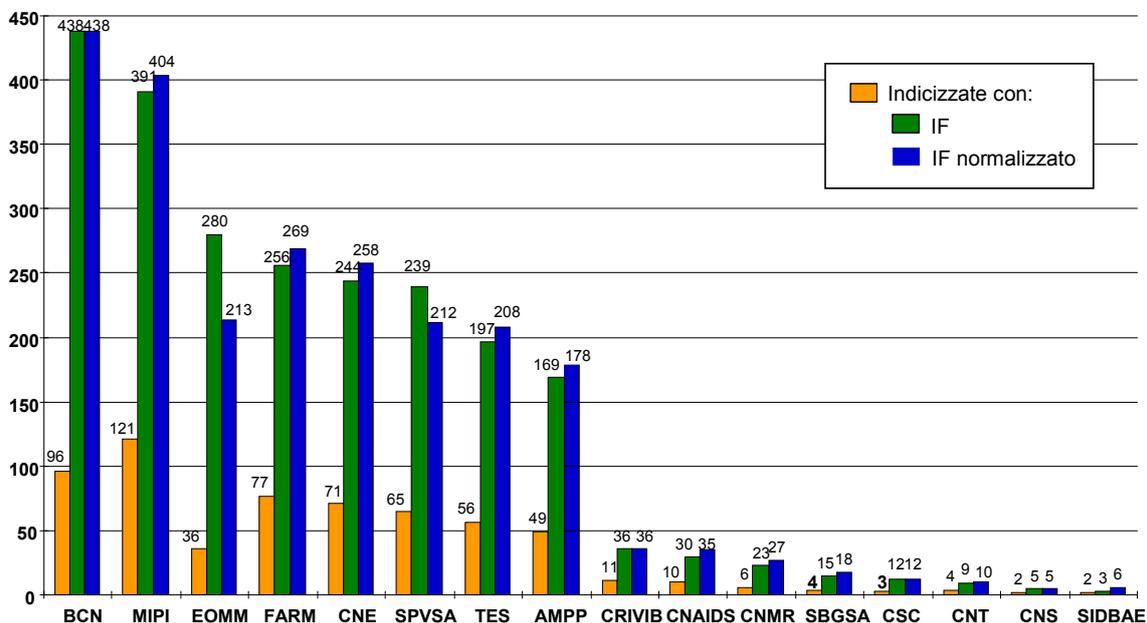


Figura 2. Pubblicazioni 2010 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2010 è riportato in Figura 3.

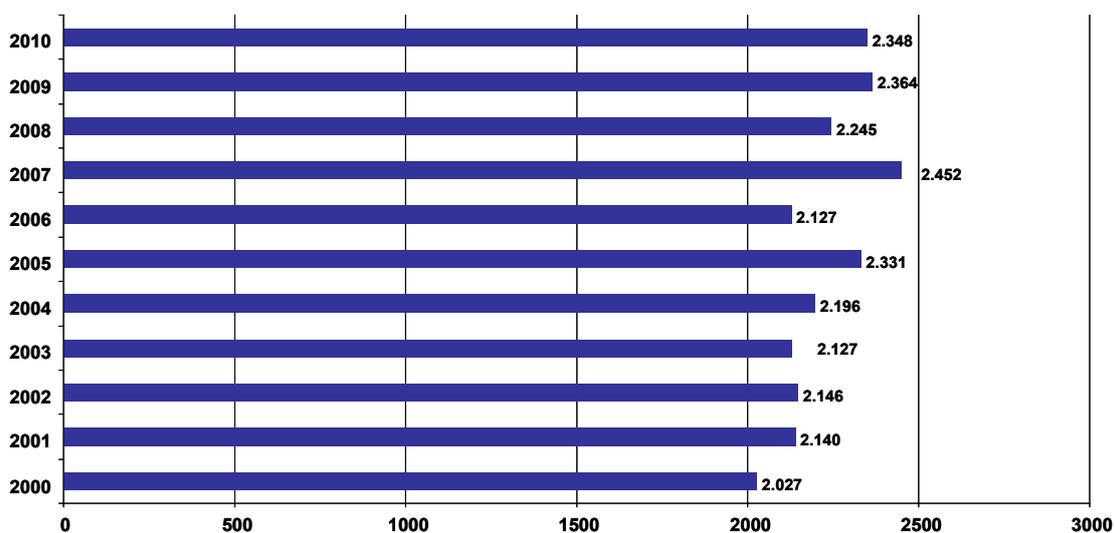


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2010

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).

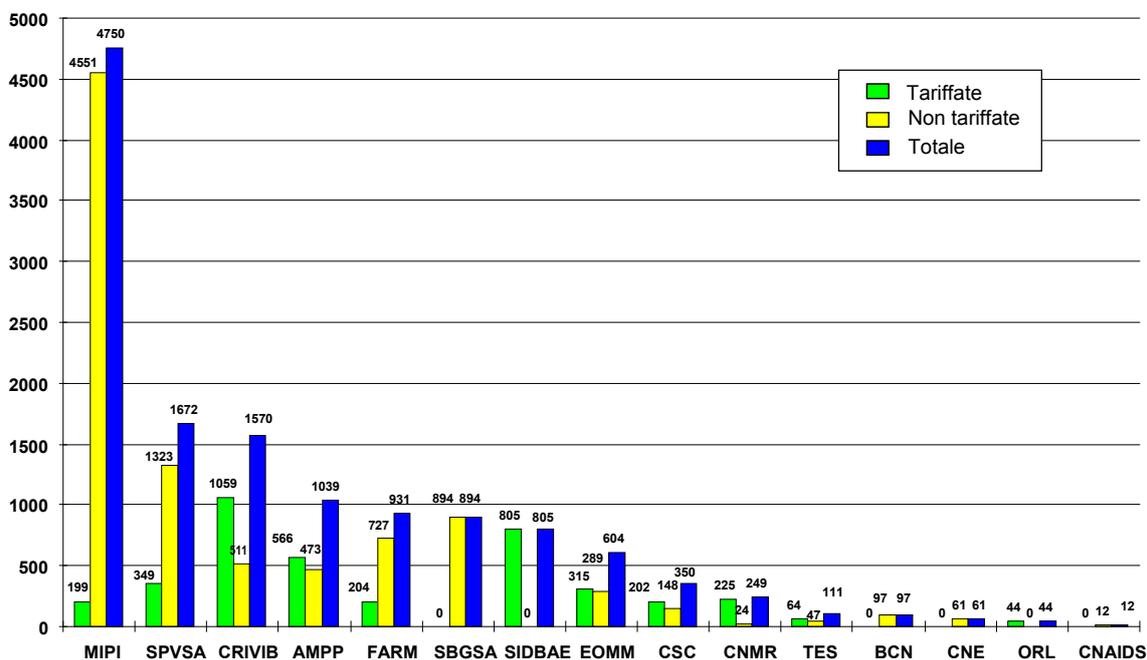


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

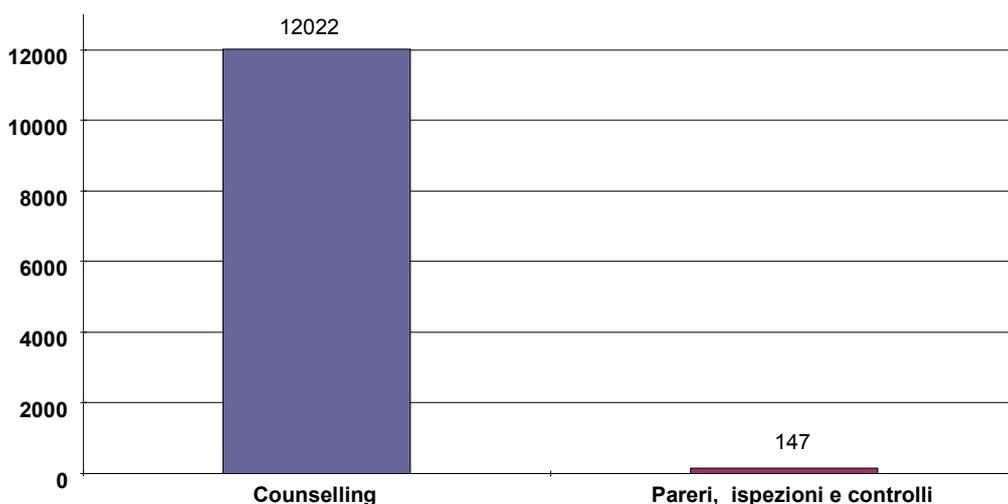


Figura 5. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dal Centro Nazionale Trapianti

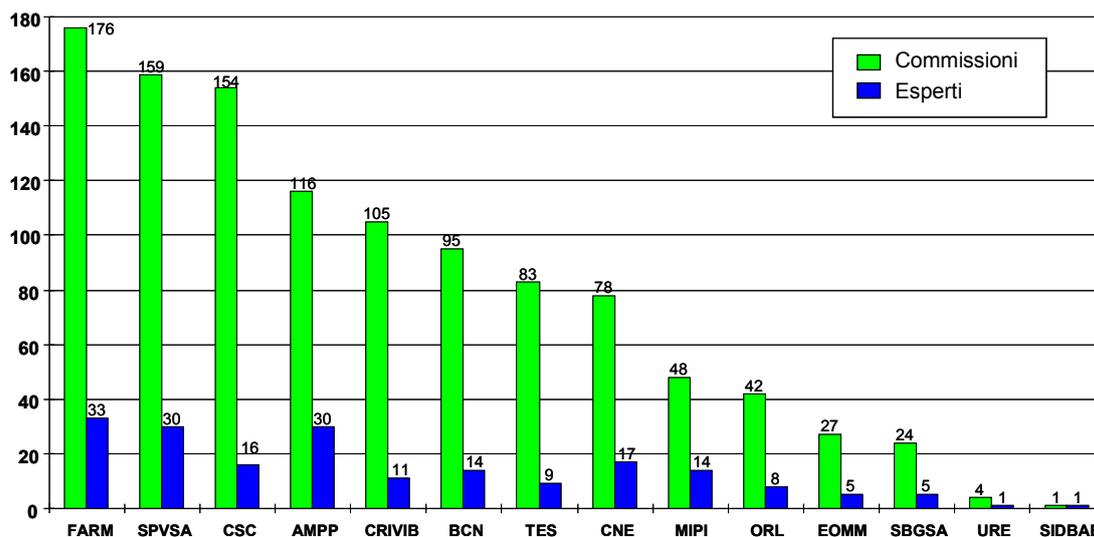


Figura 6. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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 continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto interventi di carattere straordinario anche durante tutto l'anno 2010.

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*.

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

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

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

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

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

Attività di formazione

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

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 condivisi nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il *Problem-Based Learning* (PBL), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

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 normativa successiva (DPR 484/97 e DL.vo 229/99), 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.

Proposta di una Scuola Nazionale di Sanità Pubblica

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato a fine anni novanta, in via propositiva e con risorse intramurarie, un progetto speciale che mira a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica (SNSP). 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 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevede il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che propone la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

La proposta SNSP prevede ulteriori specifiche così come riportate nel riquadro che segue.

SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA

Servizi di governo

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

Funzioni

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

Obiettivi

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

Destinatari

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

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

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

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

Questo assetto formativo è stato parzialmente sperimentato con successo nel biennio 2007-2008 e 2008-2009 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* che è stato finanziato anche per l'anno 2011-2012, a seguito dei positivi risultati raggiunti. 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.

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

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 287/99 e della Delibera organizzativa del 9 dicembre 1999, la Scuola si presenta come organismo di alta formazione per i dirigenti pubblici, con un percorso legislativo già avviato, da cui è possibile derivare le metodologie richieste per l'attivazione di una Scuola di Salute Pubblica che mantiene, in ogni caso, le proprie caratteristiche e peculiarità di contesto tecnico e professionale.

Un'ulteriore possibilità è fornita dallo Statuto e dai Regolamenti dell'ISS in merito alla costituzione di consorzi, che nella fattispecie 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 al quale la funzione formativa 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 e diffuso 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, aule virtuali e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri Paesi dell'UE e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'e-government che costituiscono due interessanti 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 300 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, con il supporto organizzativo e metodologico dell'URE, le attività di propria pertinenza formativa, che si concretizzano a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori.

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 2008 è stato attivato un accordo quadro 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). L'accordo ha per oggetto la predisposizione di 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 degli MMG della Regione Toscana su tematiche ambientali.

Nell'anno 2008 è stata attivata una convenzione tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/97.

Nell'anno 2009 si è proceduto ad aggiornare il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) della funzione di formazione ISS secondo l'aggiornamento 2008 della norma ISO 9001.

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. 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).

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 (CNMR) 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 e al relativo livello di gradimento dei partecipanti.

Sviluppi e attività dell'anno 2010

Le attività dell'anno 2010 si sono conformate a un rinnovato sforzo da parte dell'URE di fornire un adeguato sostegno organizzativo e metodologico ai centri e strutture ISS e dell'SSN nel campo della formazione continua in sanità pubblica. Anche l'impegno a livello internazionale (vedi progetto Liberia e progetto Egitto descritti più avanti) ha mantenuto e consolidato la connotazione di diffusione di pratiche formative efficaci e moderne in linea con i più recenti risultati della ricerca scientifica di settore.

Per consolidare e aggiornare le competenze formative del personale dell'URE, anche in ossequio alle procedure di certificazione della qualità che richiedono un costante aggiornamento dei professionisti del servizio, è stato predisposto un corso di aggiornamento specifico di due giorni sulla tematica del nuovo sistema ECM e relativo approccio sistematico alle attività di formazione: queste attività, infatti, sono principalmente intese come funzionali all'implementazione di cambiamenti organizzativi e miglioramento della qualità dei servizi ai cittadini e non come occasioni sporadiche di formazione avulse dal contesto organizzativo del servizio sanitario. In questa ottica deve quindi essere considerato essenziale lo sforzo di misurare i risultati delle azioni formative volte a conseguire cambiamenti organizzativi e della qualità dei servizi utilizzando percorsi didattici e metodi che, da un lato sono riconosciuti come efficaci e dall'altro sono corredati di quei crediti ECM che al professionista della sanità è fatto obbligo conseguire per certificare il proprio continuo aggiornamento.

Sulla tematica del follow-up è stata presentata in sedi convegnistiche di settore l'esperienza sviluppata in via sperimentale dall'URE volta a studiare aspetti del cambiamento professionale organizzativo conseguenti ad attività di formazione. I trenta partecipanti di un corso ISS svolto nel 2009 hanno prodotto a sei mesi di distanza dall'evento formativo, un questionario di auto-valutazione sul cambiamento professionale e organizzativo consequenziale alle conoscenze e capacità acquisite durante il corso. I dati sono stati analizzati a inizio 2010 e condivisi con il Direttore del corso. Si è prospettata una estensione progressiva di questo approccio di follow-up a tutti i corsi ISS possibilmente utilizzando una piattaforma informatica come supporto alla rilevazione e analisi dei dati.

Un'altra linea di ricerca si è sviluppata sull'aspetto di valutazione della qualità percepita da parte del discente sull'azione formativa alla quale partecipa: descrizione e risultati della ricerca saranno pubblicati nell'anno 2011. A questa ricerca ha collaborato uno stagista inviato dal Centro di Formazione Sanitaria della Regione Sicilia di Caltanissetta (CEFPAS) nell'ambito della partecipazione a un Master finanziato dalla Commissione Europea (Master Med).

Nell'autunno del 2010 si è aperta la possibilità di accreditare l'Istituto come provider ECM sia per la formazione residenziale che la formazione a distanza e altre tipologie formative. L'ISS, rispondendo a un requisito posto in essere per le procedure di accreditamento, ha quindi costituito, nel mese di ottobre 2010, un Comitato Tecnico Scientifico ECM (CSECM-ISS) con il compito di validare il piano formativo dell'ISS con il coordinamento e supporto dell'URE. È stato altresì nominato un Responsabile dei Servizi Informatici relativi all'ottimale erogazione e organizzazione delle attività di formazione accreditate. È quindi iniziata la raccolta documentale dei dati descrittivi dell'ISS necessaria a candidarsi come provider accreditato ECM: il conferimento dell'accREDITAMENTO è previsto nel corso dell'anno 2011. Nel frattempo continua a essere utilizzato il canale di richiesta crediti ECM già in essere da diversi anni.

Nel mese di novembre 2010 si è svolta la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001 anche per l'anno 2011.

Il campo di applicazione dell'SGQ per l'anno 2010 era stato 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.”

Per l'anno 2011 l'URE intende, di concerto con l'ufficio preposto, organizzare dei seminari di aggiornamento del personale ISS con impegni formativi sulle tematiche metodologiche e organizzative di maggior interesse: nuovo sistema ECM, valutazione dei risultati della formazione, metodi didattici interattivi, FAD e certificazione di qualità.

Per quanto concerne il supporto esteso a tutti i Centri e Dipartimenti ISS è necessario ricordare che per tutte le manifestazioni già svolte viene effettuata una riunione di valutazione tecnico-organizzativa al fine di identificare aree di miglioramento della qualità da considerare per edizioni successive o nuove iniziative. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE, nell'anno 2010, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 74 corsi residenziali, per un totale di 1.910 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2010, sono state organizzate 51 manifestazioni con un'affluenza di oltre 6.500 partecipanti.

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. La sede ISS situata in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule e sale riunione. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare nuove postazioni di lavoro. Sono stati inoltre ampliati gli spazi per l'archiviazione della documentazione corsi e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Il sistema informatico di prenotazione e gestione delle aule, già sperimentato nel 2009, è stato reso completamente operativo nell'anno 2010.

Per quanto concerne il supporto dell'URE a iniziative specifiche di strutture ISS, Aziende sanitarie, Regioni, Università e società scientifiche l'anno 2010 si è caratterizzato per le attività qui di seguito descritte.

Nell'anno 2009 l'URE è stato inserito come unità operativa di un progetto formativo del CNMR per il finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relativo ai farmaci orfani e l'accessibilità al trattamento delle malattie rare. In stretta collaborazione con il CNMR è stato progettato ed erogato nel 2010 un percorso di formazione rivolto ai membri delle Associazioni di pazienti con malattie rare e loro familiari sull'uso dei farmaci orfani. Il percorso è stato erogato in quattro edizioni per quattro aree geografiche diverse: Centro, Sud, Nord-Est e Nord-Ovest. In ogni area geografica il percorso è stato offerto con la collaborazione di centri di formazione di eccellenza: a Torino con il Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare (CMID, struttura complessa afferente alla ASL Torino 2) e con il Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia della Università di Torino (per area Nord-Ovest), a Pordenone presso il Centro di Documentazione e Formazione dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli (per area Nord-Est), a Roma presso il CNMR-ISS (per area Centro) e a Caltanissetta presso il CEFPAS, Centro per la formazione permanente e l'aggiornamento del personale del servizio sanitario della Regione Sicilia (per area Sud). In Italia, corsi di formazione rivolti specificamente a pazienti con malattia rara, sono limitati. Organizzare un corso di formazione sui farmaci orfani e sulle problematiche relative all'accessibilità al trattamento nelle malattie rare ha consentito, quindi, di colmare un ritardo dell'Italia nei confronti di altri Paesi. La scelta di un corso di formazione per formatori garantisce, grazie all'effetto moltiplicativo sul territorio, un innalzamento del livello di conoscenze a disposizione dei soggetti interessati. Risulta in questo modo stimolato e agevolato il processo di condivisione/partecipazione delle Associazioni e dei pazienti nei processi

decisionali di sanità pubblica, inerenti la definizione di obiettivi e priorità della ricerca e dell'assistenza nelle malattie rare con una ricaduta sul nostro sistema sanitario indubbiamente positiva.

Il corso ha incrementato le conoscenze dei pazienti/associazioni di pazienti con malattia rara sui farmaci orfani e ha sviluppato le competenze formative delle associazioni, al fine di organizzare percorsi formativi e attivare strategie di informazione per i loro soci. Il percorso ha previsto due sessioni residenziali intervallate da un *project work* sviluppato con l'assistenza a distanza di personale del CNMR e URE per l'elaborazione di un percorso formativo articolato da attivare nell'Associazione di appartenenza.

L'utilizzo in aula del PBL è stato mirato a produrre apprendimento efficace, sviluppo delle capacità di auto-formazione e di lavoro in team e a fornire un esempio attuale di metodo utilizzato a livello internazionale per la formazione dell'adulto. La letteratura di riferimento indica che i percorsi formativi che alternano periodi di studio e applicazione/riflessione sul lavoro sono in grado di modificare la performance del discente. Questo percorso formativo è stato quindi disegnato in conformità alle migliori evidenze della ricerca in ambito andragogico. Nell'anno 2011 verrà candidato al "Premio Filippo Basile per la Formazione nella PA" che premia le eccellenze formative nel settore della pubblica amministrazione per il miglioramento di servizi offerti ai cittadini.

La collaborazione con il CNMR ha generato lo sviluppo congiunto di un corso destinato agli MMG e Pediatri di Libera Scelta (PLS) sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". Il corso risponde alle criticità del ritardo diagnostico, alla scarsa conoscenza della rete delle malattie rare a livello locale, regionale e nazionale e a migliorare le competenze di comunicazione medico-paziente nel delicato settore delle malattie rare. Il primo corso è stato erogato per medici della ASL Roma G. A inizio 2011 è prevista un'altra edizione per i medici della ASL di Arezzo e, inoltre, la Regione Sardegna ha manifestato interesse a questa iniziativa proponendo già nel maggio 2011 un convegno su tale argomento e eventuali azioni formative a seguire sia per gli MMG che per i PLS in servizio che per quelli in formazione.

La diffusione in altre Regioni di questa attività di formazione potrà peraltro essere raggiunta con lo sviluppo di appositi manuali sviluppati dal CNMR in collaborazione con l'URE sulla base di quali saranno formati in Istituto operatori regionali che potranno riproporre detti percorsi nella propria realtà con i dovuti ed eventuali adattamenti. Un primo manuale, già in preparazione, tratta la tematica dell'acido folico. Un secondo potrà essere sviluppato per la diffusione e replica del corso sul "Sospetto diagnostico e comunicazione efficace" per MMG e PLS.

In relazione al supporto tecnico-scientifico prestato a livello regionale è stato siglato un accordo di collaborazione con la Regione Sardegna per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'Agenzia Regionale Protezione Ambiente (ARPA) Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Il percorso formativo, già attivato nello stesso anno 2010, sarà continuato con una seconda fase nell'anno 2011 con una maggiore componente di supporto da parte di questo Istituto sui temi di accreditamento ECM, progettazione formativa sistemica, certificazione ISO 9001, sperimentazione della tecnologia FAD e sperimentazione di sistemi di valutazione di follow-up. I temi di interesse per l'anno 2011 sono stati individuati grazie a una visita di studio presso l'URE promossa dalla Regione Sardegna con la partecipazione dei funzionari regionali preposti e dei dirigenti degli uffici formazione.

Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra regione Lazio e l'ISS, il giorno 31 dicembre 2010 è iniziata l'erogazione in modalità FAD del "Corso di Perfezionamento in Gestione del Rischio", inserito. Il corso, della durata di sei mesi, è indirizzato ai *risk manager* delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e

intende offrire agli stessi un supporto per promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi al fine di migliorare la qualità assistenziale nelle aziende sanitarie della Regione Lazio attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.

In relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda l'attivazione di un corso di formazione co-organizzato dall'URE e dalla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) erogato con il metodo PBL e mirato a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare. Il corso è stato organizzato in due edizioni (una presso ISS e una presso ASL Perugia) per rispondere all'elevato numero di domande di partecipazione. Nel 2011 è ipotizzato lo svolgimento di un workshop presso l'Istituto con il coinvolgimento, oltre all'URE e al Centro DCA di Todi, anche del Ministero della Salute e del Reparto di Salute Mentale del Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS)-ISS.

È allo studio l'attivazione di un accordo quadro con la Azienda Sanitaria Provinciale di Pordenone su temi di formazione/informazione alla promozione della salute pertinenti alla relazione tra salute e infanzia-adolescenza (fascia d'età: 0-23 anni).

Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2010 è stato completato un primo corso di FAD 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 (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) e con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese.

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, è stata prodotta 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: associazione nota come *blended learning*). 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 cinque piccoli gruppi 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 è stato offerto a 33 partecipanti e si è concluso nel 2010. La valutazione da parte dei partecipanti, inizialmente diffidenti nei confronti della metodologia PBL e della FAD, è stata al termine del corso di grande soddisfazione, dimostrando l'entusiasmo che la modalità d'interazione proposta nel percorso formativo aveva suscitato nel gruppo. Tutti i partecipanti hanno preso parte attivamente alle diverse fasi del corso, hanno superato con successo le prove di valutazione e hanno dichiarato la loro soddisfazione attraverso specifico questionario di valutazione della qualità percepita. Grazie agli ottimi risultati raggiunti, il corso Master è stato nuovamente finanziato dalla FADOI e sarà sviluppato nel corso del 2011-2012.

Nel corso del 2009-2010 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.

La piattaforma Open source Moodle è stata anche utilizzata nel corso del 2010 all'interno di due progetti internazionali, in cui i gruppi di lavoro *in loco*, supportati da esperti internazionali, hanno potuto interagire attivamente attraverso Forum di discussione e scambio dei materiali prodotti condivisi attraverso gli strumenti resi disponibili sulla piattaforma.

In particolare, nel progetto sviluppato in Liberia: "Potenziamento delle capacità formative del college di Medicina A.M. Dogliotti", il personale locale della Facoltà di medicina ha condiviso su piattaforma gli studi di analisi dei bisogni formativi, condotti nel Paese da ricercatori locali supportati da ricercatori ISS.

La piattaforma è stata anche utilizzata per permettere lo svolgimento di un lavoro di gruppo a distanza con esperti internazionali che, in base agli studi di Analisi della Situazione condotta in Liberia, ha espletato un'analisi predittiva dei compiti minimi che un medico locale deve essere in grado di svolgere nel paese nell'attuale contesto. I partecipanti che hanno condotto la *Predictive Task Analysis*, poi utilizzata per la formulazione del nuovo curriculum formativo della Facoltà, sono stati 13, provenienti da USA, UE, Paesi area WHO, oltre che Giordania ed Egitto.

Anche nell'ambito del progetto finanziato dal Debt SWAP in Egitto "Costituzione di una *Governance Unit*" nel Governatorato di Alessandria è in uso la piattaforma per lo sviluppo a distanza di un corso master di formazione manageriale.

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. 70/2001, 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, che comprende 85 famiglie di brevetto di cui 14 depositati nel 2010 e 42 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 che nella sperimentazione clinica di fase I hanno dimostrato essere sicuri e immunogenici. L'11/11/2010 i risultati della *interim* analisi a 48 settimane dello studio randomizzato di fase II con il vaccino Tat condotto su 87 pazienti sono stati pubblicati dalla rivista PLoS ONE. I risultati indicano che la vaccinazione terapeutica con la proteina Tat è ben tollerata, genera specifiche risposte immunologiche, sia umorali (anticorpi) che cellulari (linfociti T e B), e riduce significativamente i deleteri effetti dell'HIV sul sistema immunitario, effetti che persistono nonostante la riduzione della carica virale indotta dalla terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, terapia antiretrovirale altamente attiva). Un emendamento al protocollo dello studio ha aumentato il numero totale degli arruolamenti a 160 volontari e ha ampliato i criteri di arruolamento a pazienti con un profilo immunologico più compromesso. Lo studio terapeutico di fase II in Sudafrica, parte del programma di sostegno al governo sudafricano nella lotta contro l'AIDS finanziato dal MAE, ha ricevuto l'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria sudafricana e inizierà gli arruolamenti nei prossimi mesi; infine, lo studio clinico del vaccino preventivo basato sulla combinazione di Tat con la proteina Env è stato approvato dalla "Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione" dell'Istituto e inizierà l'arruolamento a breve.
 - 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.

- *Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*
Nel corso del 2010 è continuata con risultati incoraggianti la ricerca di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti coperte da domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni innovative per tale uso.
- *Tecnologie oncologiche*
 - *biomarker* per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la *George Mason University*, e coprenti nuovi *biomarker* per il melanoma, diabete, 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 acido ribonucleico (RNA) per uso oncologico ed ematologico;
 - monoclonali per l'*imaging* diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una *biotech* italiana.
- *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; l'11/11/2010 sono stati annunciati dalla Pevion Biotech, concessionaria di una licenza ISS, risultati positivi di sicurezza e immunogenicità di uno studio clinico di fase I con un vaccino contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* 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 nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.
- *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 sindrome di Rett, una grave patologia neurologica, che colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile.
- *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 e un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati recentemente completati 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 mieloplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento;
 - 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 stato completato con buoni risultati 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 85 famiglie in fase attiva di prosecuzione nazionale e/o internazionale; nel corso del 2010 sono stati depositati 14 nuovi brevetti, e razionalizzato il portafoglio eliminando i brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria;
- il 30% circa dei brevetti attivi 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 2010 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; nel corso del 2010 eventi B2B sono stati fatti con Amgen-Dompè, Servir e Merck & Co;
- 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 2010 è stata esplorata l'opportunità di *spin-off* per un dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging* molecolare con radionuclidi sviluppato in ISS;
- collaborazioni interistituzionali di ricerca o per la gestione di brevetti a titolarità congiunta con altri enti (NIH, *George Mason University*, Inserm, *German Research*

Centre for Biotechnology, The Jenner Institute, l’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’INRA, ecc.) sono attualmente in essere;

- collaborazioni di ricerca “alla pari” con l’industria inclusa la Big Pharma (Pfizer, Astrazeneca, Eli Lilly, Sigma Tau, Novartis), 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 2010 sono stati incassati diritti di licenza da Novartis, *Structural Biophysics Laboratory (SBL)/NIH, George Mason, Bayer, Fluofarma e Astrazeneca*;
- 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 delle azioni tra le diverse attività poste in essere nel corso del 2010 è illustrata dalla Figura 7.

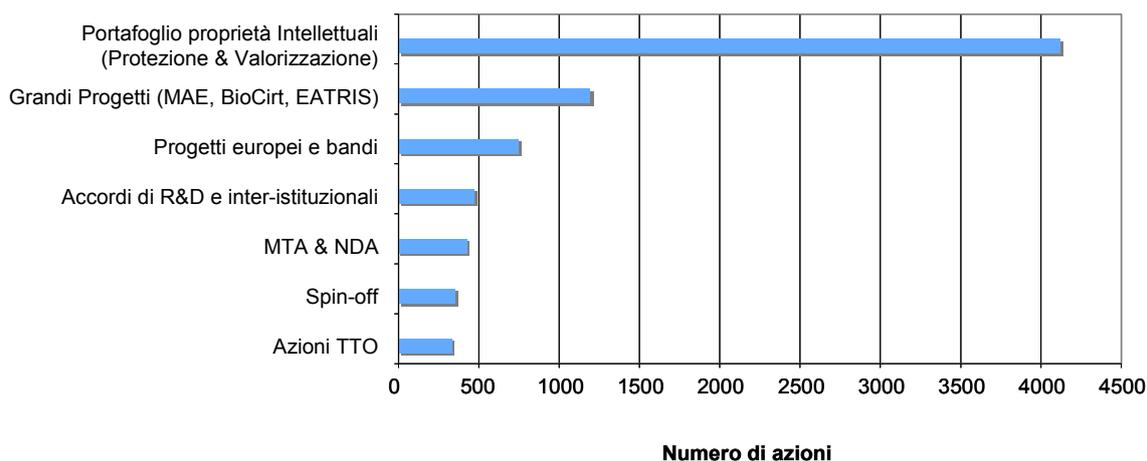


Figura 7. Numero di azioni delle singole attività 2010

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;
- la costituzione di un team dedicato alla commercializzazione dell’innovazione ISS. Attualmente l’onere della commercializzazione dell’innovazione ISS grava unicamente sull’esperto individuato;

- l'ampliamento della dotazione di budget a sostegno delle attività di brevettazione e valorizzazione dei brevetti al fine di incentivare l'attività di brevettazione e sostenerne la promozione a livello internazionale.

Le azioni ritenute prioritarie per la promozione della ricerca ISS nell'immediato futuro sono:

- la mappatura delle competenze e capacità (*skill & capacity*) ai fini della promozione di accordi di ricerca industriali;
- 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;
- 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 (NU) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede di Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in via di sviluppo (PVS).

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le seguenti metodologie:

- cooperazione scientifica e tecnologica: l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: l'Istituto promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano MAE in Paesi prioritari per il Governo italiano;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

L'attività del 2010 si è svolta principalmente nelle seguenti aree:

- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*
 - Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*) per il rinnovamento della *mission* e il rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria.

- Accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina (*Dogliotti Medical College*) di Monrovia in Liberia.
 - Supporto alla commissione di valutazione dei Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele.
 - Organizzazione di uno *Study Tour* a conclusione del corso "*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; lo *Study Tour* non ha più avuto luogo a causa dell'emergenza pandemica H1N1.
 - Riattivazione del rapporto di collaborazione con la WHO (*Dept. of Human Resources for Health* di Ginevra) su progetti internazionali di *capacity building*.
 - Candidatura per l'organizzazione della conferenza annuale del network TUFH (*Towards Unit for Health*) su temi inerenti *capacity building* e formazione del personale sanitario per l'anno 2011.
 - Conferenza conclusiva delle attività concernenti il JoSIL – Laboratorio Congiunto per lo studio e la modernizzazione della Medicina Tradizionale Cinese, relativo al progetto di ricerca co-finanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine* (19 gennaio 2009).
 - Programma "*Good Clinical Practice* per un *trial* multicentrico sull'agopuntura per il trattamento degli effetti collaterali della chemioterapia" inserito fra i Progetti di Grande Rilevanza nel Programma Esecutivo di Cooperazione Scientifica e Tecnologica tra Italia e Cina per gli anni 2010-2012 (firmato 23/11/2009).
 - Incarico del MAE per l'elaborazione di un documento illustrativo delle attività di cooperazione scientifica e tecnologica tra l'ISS e i Paesi Latino-americani.
 - 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.
 - Partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal Ministero della salute per i progetti di *twinning* con l'Egitto (assegnato all'Italia), per la creazione di un portale di condivisione per la Cooperazione dell'area del Mediterraneo, per il segretariato permanente per la collaborazione con i paesi del Mediterraneo e del Medio Oriente e per il tavolo di coordinamento con Israele e territori Palestinesi.
- *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*
- Attività di studio e scambio di ricercatori con l'università McGill di Montreal (Quebec, Canada) relative alla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico.
 - Conclusione della collaborazione nel 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. Con il supporto finanziario dell'Istituto Fogarty – NIH (USA) e del MAE.
 - Selezione e 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.
 - Predisposizione di proposte finanziate da altre istituzioni pubbliche europee e conseguente 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.

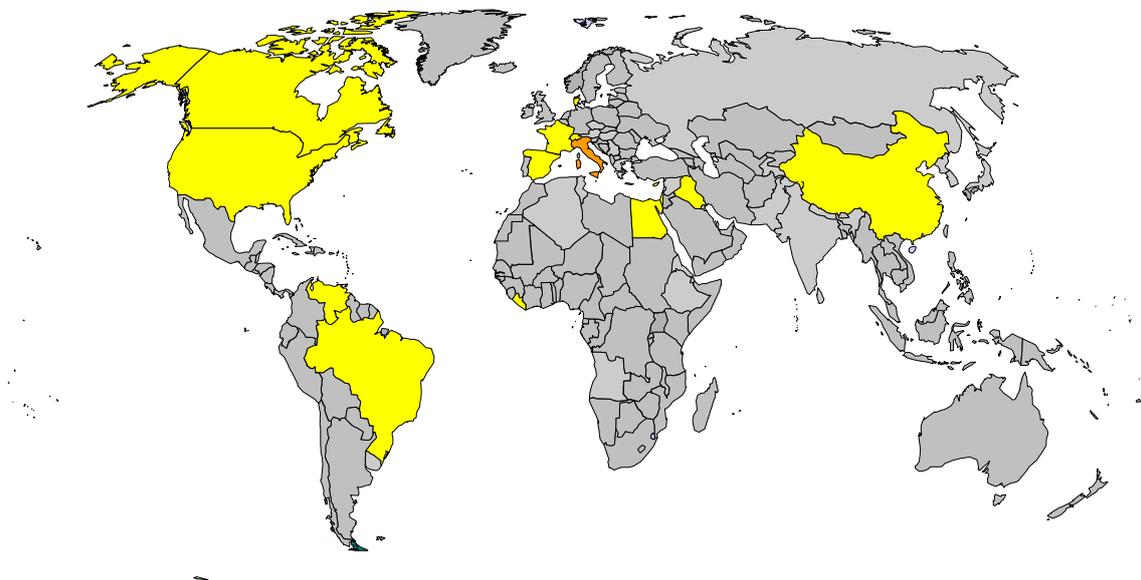


Figura 8. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

**Francia, Spagna,
Paesi Bassi, Danimarca**
Emergenza disastri

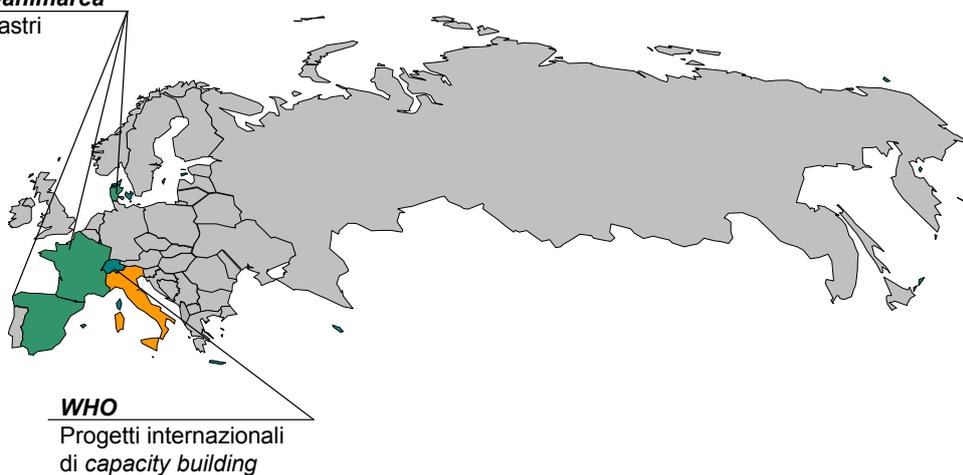


Figura 9. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

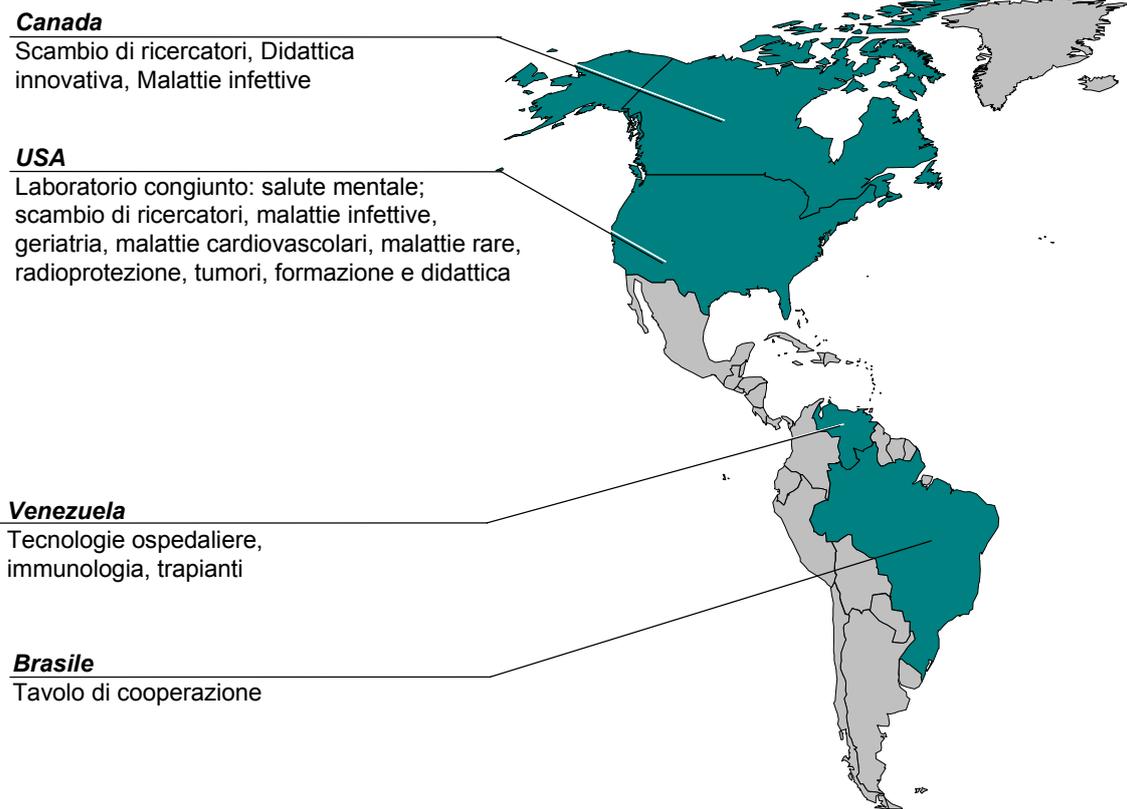


Figura 10. Paesi dell’America presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

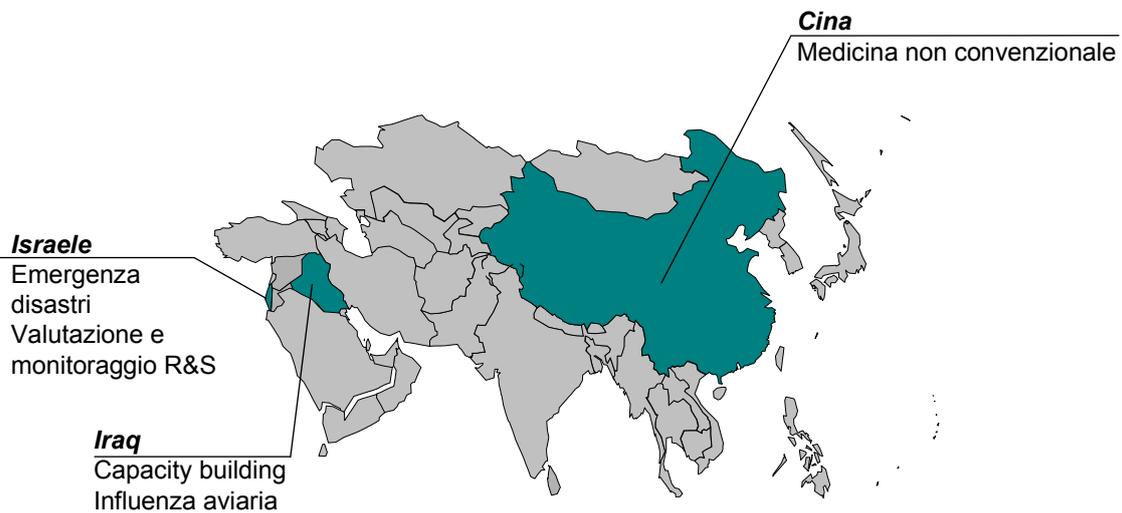


Figura 11. Paesi dell’Asia presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

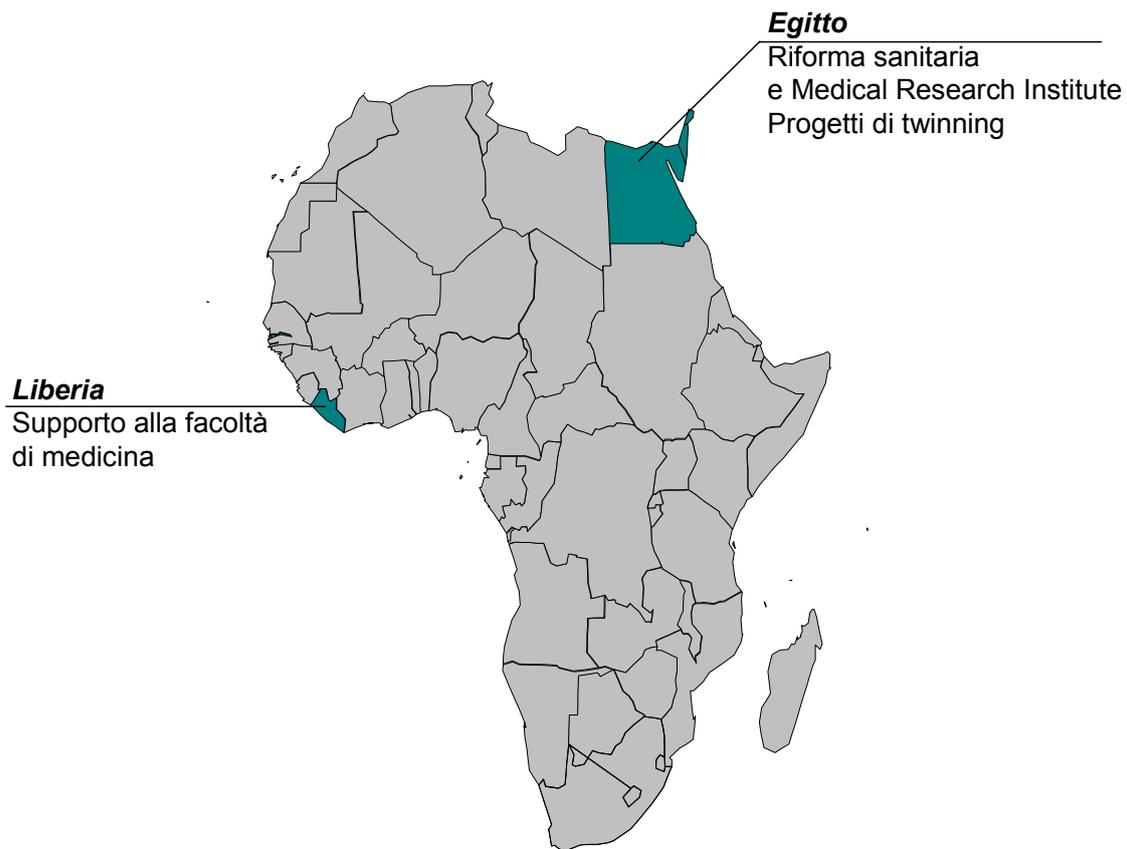


Figura 12. Paesi dell’Africa presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

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. IPA, "diossine", 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); 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. l'*International Agency for Research on Cancer – IARC*; l'Organizzazione del Trattato dell'Atlantico del Nord – *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; l'*Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD*; 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*.

Nel Dipartimento trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali.

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 a carattere nazionale e internazionale.

Resoconto attività 2010

Anche nel 2010 si è registrato un 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

Nel corso del 2010 è stato anche attivato un Gruppo di studio nazionale “Inquinamento indoor”, con particolare interesse per alcune situazioni di rischio in ambienti di vita di alcune aree italiane e in ambienti scolastici.

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale “Ambiente e Salute” inerente il rischio per la salute nei siti inquinati. È continuata, inoltre, l’attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente il rischio sanitario nelle emergenze ambientali, che ha identificato l’ISS come il “Centro di competenza su 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. Inoltre sono state svolte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche, e indagini per la presenza di patogeni umani nel bioaerosol-emesso.

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 il rilevamento di metalli pesanti (es. Progetto PROBE, Progetto SEBIOREC) e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) (es. Progetto SEBIOREC, area Valle del Sacco, area di Brescia area di Porto Scuso) nella popolazione italiana o in gruppi particolari.

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).

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

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 di Autorità europea per la sicurezza alimentare (*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.

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 all’acido desossiribonucleico (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 e aggiornate 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. Nel corso del 2010 la Sezione dell'Organismo Notificato presso il Dipartimento AMPP ha ricevuto circa 430 richieste relative alla certificazione CE.

Presso il Dipartimento AMPP è collocata l'Unità di Gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS.

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:

- 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;
- genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi;
- sviluppo di metodi innovativi per l’analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma;
- struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole;
- relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità;
- 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) – 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 puericoltura 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 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 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 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 e 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 di *Geographic Information System* (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 include lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche, autoimmuni 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 e su terapie combinate di immunoterapia e chemioterapia. 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 BSE e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e di meccanismi cellulari e molecolari nelle malattie degenerative e autoimmuni e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi e infiammatori; studi di patogenesi e terapia nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neurotossicologia e neoendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine, chemochine e loro recettori nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative e metaboliche ad elevato impatto sociale. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quelli 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 lo sviluppo e il monitoraggio 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 oncologia in Europa, 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), clinica (ECRIN) e alle biobanche di ricerca (BBMRI). 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 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (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 medicinali per terapie avanzate (PMTA), con particolari competenze 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 2010

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2010 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 2010. A titolo soltanto esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario: studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (es. l'autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali; studi su nuovi biomarcatori della malattia di *Creutzfeld-Jacob*; caratterizzazione del possibile ruolo dell'infezione da EBV nella patogenesi della sclerosi multipla (SM); dimostrazione dell'importanza dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; caratterizzazione dei meccanismi di azione di citochine e chemochine e sviluppo di nuovi protocolli di terapia cellulare basati 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 quelli 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 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 (10-11 febbraio 2011), 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 2010.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono numerosi. 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 malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e meccanismi molecolari e cellulari in alcune malattie degenerative e autoimmuni; 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 e sulle strategie di profilassi e terapia di maggior impatto potenziale per la salute pubblica.

Nel corso del 2010 sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazione di cellule dendritiche autologhe mediate metodiche messe a punto nel Dipartimento, che nel 2011 saranno prodotti 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), coordinando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

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 (*Dendritic Cell*, DC) e di linfociti in combinazione o meno con agenti chemioterapici ed, 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.

Si descrive di seguito l'attività di ricerca svolta dal Reparto:

– 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 ed è stata effettuata l'ibridazione sui *chip* per *microarray*. È in corso la valutazione bioinformatica dei risultati.

- Studio dell'effetto di agenti chemioterapici sul potenziamento della risposta immunitaria innata e adattativa nel topo. Il lavoro è stato concluso, inviato per la pubblicazione e accettato, salvo modifiche minori, dalla rivista *Cancer Research*.
 - 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. Sono in corso di ibridazione gli estratti di mRNA per l'analisi genomica.
 - Analisi, mediante *microarray*, della modulazione dell'espressione genica in (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*, PBMC) di pazienti trattati con ciclofosfamide. La raccolta dei campioni da pazienti trattati in monoterapia con ciclofosfamide si è conclusa. I campioni sono stati processati ed è in corso l'ibridazione sui *chip* per *microarray* per l'analisi genomica.
 - 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). Sono stati prodotti e caratterizzati nuovi anticorpi monoclonali contro la proteina intera.
 - 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'innesco e il potenziamento della risposta immunitaria antitumorale. Lo studio è stato concluso e pubblicato sulla rivista *Cancer Research*, 2011.
- *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. 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) ed è cominciato il trattamento dei primi 15 pazienti.
 - 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 pubblicato sulla rivista *Cancer Research*.
 - Coordinamento del progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori" per ACC 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. È stato organizzato un convegno su *Combined Biotherapy of Cancer* Milano 9-10 aprile 2010.

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2010 ha riguardato:

- Meccanismi di *signaling* e di stress ossidativo in eritrociti indotto dai gas endogeni monossido di carbonio e solfuro di idrogeno (*gasotransmitter*).

Studi in eritrociti di donatori sani indicano che i *gasotransmitter*, importanti mediatori della fisiopatologia vascolare, modificano il metabolismo del glucosio attraverso meccanismi differenti che coinvolgono l'omeostasi dei tioli.

- Stress ossidativo, apoptosi e autofagia in cellule tumorali
Questi studi, mirati a valutare la comparsa di biomarcatori di stress ossidativo indotti da farmaci antitumorali a bersaglio molecolare in linee cellulari umane di melanoma metastatico, mostrano che il 2-D-deossiglucosio che blocca la glicolisi delle cellule tumorali è in grado, da solo o in combinazione con la pirimetamina, di esercitare attività citostatica, modulare la produzione di specie reattive dell'ossigeno a favore di quelle dell'azoto, promuovere la sopravvivenza delle cellule tumorali e l'autofagia.
- Stress ossidativo nelle patologie vascolari degenerative su base infiammatoria.
Studi preliminari mostrano l'aumentata capacità pro-ossidante del sangue di pazienti con patologie croniche o rare (*Lupus* eritematoso, *Churg-Strauss*, *Kawasaki*) aventi in comune una compromissione dell'apparato cardiaco e vascolare. Nel sangue di alcuni pazienti compaiono biomarcatori di stress ossidativo e di attivazione di cellule immunocompetenti. In pazienti con aterosclerosi carotidea, modifiche ossidative a carico degli eritrociti alterano l'omeostasi linfocitaria contribuendo alla progressione della patologia.
- Studio di nuovi biomarcatori nelle patologie cardiovascolari
I biomarcatori vengono ricercati sia a fini diagnostici che prognostici, nei soggetti a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. I biomarcatori attualmente oggetto di studio sono rappresentati da un agonista e un antagonista dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*, eNOS), Apelina e *Asymmetric-Dimethyl-Arginine* (ADMA), che sembrerebbero strettamente correlati alla disfunzione endoteliale. Parte dello studio è stato finalizzato a verificare la possibilità di utilizzare questi biomarcatori nella pratica clinica quotidiana, come fattori predittivi di malattia cardiovascolare. In particolare, gli studi condotti riguardano la patologia aterosclerotica, motivo per cui la valutazione della concentrazione plasmatica di ADMA e Apelina e lo studio nel tempo dei parametri fisiologici cardiovascolari sono stati effettuati sia in soggetti con aterosclerosi carotidea avanzata sia in soggetti con aterosclerosi precoce, affetti da patologie di interesse reumatologico (Artrite Reumatoide, AR, e Lupus Eritematoso Sistemico, LES) o endocrinologico (diabete di tipo 2 e sindrome metabolica). Un ulteriore aspetto di questa ricerca è stato quello di verificare l'eventuale modulazione dei livelli plasmatici di ADMA e Apelina in relazione al numero di cellule progenitrici endoteliali presenti nel sangue venoso periferico, nei soggetti con artrite reumatoide cronica, prima e dopo terapia con inibitori di TNF-alfa.
- Identificazione di biomarcatori umorali in malattie immunomediate
Gli obiettivi di questa linea di ricerca sono stati: i) identificare e caratterizzare nuovi autoantigeni espressi sulla superficie di vari tipi cellulari (cellule endoteliali, neuronali, linfociti) mediante immunoproteomica o analisi di librerie di espressione; ii) valutare il ruolo degli autoanticorpi come marcatori diagnostici e prognostici; iii) valutare il ruolo patogenetico degli autoanticorpi *in vitro* su linee cellulari e *in vivo* in modelli murini.
- Identificazione di biomarcatori cellulari in malattie immunomediate e tumori.
Gli obiettivi di questa linea di ricerca sono stati: i) studio dei fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria come marcatori cellulari diagnostici e prognostici. In particolare sono stati studiati i meccanismi di apoptosi e autofagia che contribuiscono, insieme alla proliferazione e differenziazione cellulare, al mantenimento dell'omeostasi cellulare; ii) studio in modelli preclinici dell'attività antitumorale e del meccanismo di

azione di combinazioni di farmaci in grado di indurre differenti forme di danno cellulare allo scopo di fornire un razionale al disegno di studi clinici di fase I/II.

In particolare, nell'ambito di queste linee di ricerca è stato approfondito lo studio del ruolo delle differenze di genere nella patogenesi delle malattie autoimmuni.

– Medicina rigenerativa

L'induzione e l'accelerazione della proliferazione cellulare possono essere sfruttate in medicina rigenerativa, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Sono stati completati studi che dimostrano che la sottrazione di chinasi ciclina-dipendenti (*Cyclin-dependent kinase*, CKI) dalle cellule non produce danno genetico nel medio termine. *In vivo*, la sottrazione del CKI p21 è stata applicata al muscolo scheletrico intatto mediante infezione con AAV veicolanti un shRNA. È stato dimostrato che la proliferazione di cellule muscolari mononucleate può essere efficientemente riattivata, senza indurre apprezzabile 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. Studi di base hanno evidenziato che le cellule terminalmente differenziate (TD), a differenza di quelle non TD, sono incapaci di replicare compiutamente il DNA, indipendentemente dalle modalità di riattivazione. Questa dimostrazione indica che le cellule TD posseggono esclusive caratteristiche che ne prevengono la replicazione.

– 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, fornisce servizi di spettrometria di massa delle proteine ai ricercatori finanziati da Telethon. La facility ha condotto analisi per ricercatori Telethon delle aree di Roma, Milano e Napoli, con ottima soddisfazione degli utenti.

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

L'attività dell'anno 2010, per quanto riguarda i progetti svolti nel settore delle malattie da prioni si è concentrata su:

– Terapia sperimentale

In questo ambito abbiamo studiato l'efficacia di nanoparticelle di pentosano polisolfato somministrate per via mucosale sulla progressione della malattia in due modelli sperimentali di *Transmissible Spongiform Encephalopathy* (TSE) umane in roditori.

L'esperimento, finanziato dalla *CJD foundation* americana, è stato eseguito in cieco e ha mostrato una differenza tra i due trattamenti soltanto nell'ambito di uno dei modelli trattati. L'analisi statistica dei dati è in corso.

In collaborazione col Dipartimento SPVSA, ISS, e la Patologia Generale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma sono stati condotti degli studi in roditori di entrambi i sessi, sperimentalmente infettati con lo scrapie, sulla validità di una terapia combinata somministrata per via orale di "pravastatina" + "resveratrolo". I risultati, di prossima sottomissione a rivista scientifica internazionale, hanno rivelato che gli effetti, statisticamente significativi, nel prolungare la sopravvivenza degli animali, sono legati al sesso.

– 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 in precedenza su scrapie di

criceto hanno permesso di dimostrare che un gruppo relativamente ampio di fattori proteici (tra cui ApoE, Cam kinasi, proteine del citoscheletro) si associano alla PrPTSE e potrebbero avere un ruolo per la formazione dell'infettività. Nel 2010, in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica della Sapienza Università di Roma e con l'IZS del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta abbiamo cominciato a studiare le proteine associate alla proteina prionica patologica purificata da cervello di bovini infettati naturalmente con l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) o con la variante amiloidotica (BASE). L'esperimento è in corso.

- Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umane 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 e su ceppi naturali di BSE e BASE.
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o nella modulazione delle TSE umane
Circa il 10% dei casi di TSE sono associate alla presenza di mutazioni puntiformi o inserzioni del gene che codifica la proteina PrP (PRNP). Queste forme genetiche, a trasmissione autosomica dominante, si possono tuttavia verificare anche in famiglie che non presentano un'anamnesi positiva per TSE e nelle quali vi sono individui portatori di mutazione che non sviluppano la malattia nell'arco della loro vita. È inoltre presente una vasta variabilità fenotipica nelle TSE genetiche (età esordio, durata malattia, tipo di PrPTSE) anche all'interno della stessa famiglia. Nel *cluster* calabrese della gMCJ associata alla mutazione E200K nel gene PRNP, abbiamo analizzato la presenza del fenomeno dell'anticipazione genetica, analogamente al *cluster* libico della stessa mutazione. È dunque possibile che altri fattori, non ancora identificati, siano coinvolti nello sviluppo e progressione della malattia. Nel corso dell'anno 2010 abbiamo continuato gli studi, iniziati con un progetto ISS-NIH, per determinare i fattori di rischio responsabili o modificatori delle EST umane, diversi dal gene PRNP, al fine di sviluppare metodologie diagnostiche in vita ed eventualmente nuove terapie farmacologiche oggi assenti per queste rare e letali patologie. In particolare abbiamo effettuato degli studi genetici (analisi gene PRNP per inserzioni o delezioni nell'*octarepeat*; analisi del *Copy Number Variant* nel *locus* del gene PRNP per inserzioni o delezioni nell'*octarepeat*; analisi del *Copy Number Variant* nel *locus* del gene PRNP, *Genome Wide Association Study*) su famiglie affette da MCJ associata alla mutazione E200K del gene PRNP appartenenti al *cluster* calabrese. Abbiamo ipotizzato che alcune varianti genetiche modulatrici o predisponenti alla MCJ possano essere arricchite nella nostra popolazione ad alto rischio e geograficamente isolata o possano essere più facilmente identificabili contro un *background* più omogeneo rispetto ad una popolazione più aperta (*outbreak*). Dallo studio pilota effettuato con lo studio di associazione sull'intero genoma (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) abbiamo identificato cinque *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) associati con il rischio di insorgenza o modulatori dell'età di esordio della malattia (pubblicazione in via di stesura). Stiamo effettuando studi di validazione degli SNP identificati (sequenziamento diretto e studi caso-controllo) su altre popolazioni di EST genetiche (P102L, V210I) e su popolazioni più *outbreak* (MCJ sporadica).
- 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, stiamo proseguendo la collaborazione con la *LFB Biotechnologies*. In particolare stiamo studiando l'efficacia delle procedure di precipitazione con etanolo per la rimozione dell'infettività da prioni. Lo studio è ancora in corso.

- Studi sulla sensibilità delle tecniche *in vivo* e *in vitro* per la rilevazione dei prioni nel plasma
La possibilità che il plasma di pazienti con infezione da vCJD sia infetto ha stimolato la ricerca per la messa a punto di un test che permetta di identificare il campione contaminato. In questo progetto, finanziato dall'*Alliance Biosecure* (Francia), e svolto in collaborazione con *Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies* (SEPIA) e il *Commissariat à l'Energie Atomique* (CEA) stiamo effettuando un confronto per stabilire quale, tra il sistema di amplificazione di prioni *in vitro* (PMCA) e il saggio biologico in roditori di laboratorio, abbia la maggiore sensibilità per identificare tracce di infettività. I substrati biologici sotto analisi sono rappresentati da plasma derivante da criceti affetti da scrapie e da campione di infettività solubile estratto da tessuto cerebrale di criceti infetti. Attualmente abbiamo già verificato che il sistema *in vitro* può raggiungere una sensibilità analoga al saggio biologico sui preparati di prioni solubili e stiamo svolgendo un nuovo round di esperimenti su un numero maggiore di campioni per validare il risultato ottenuto.

Per quanto riguarda il plasma le analisi sono in corso:

- Studi sulla formazione di pori in membrane artificiali da parte di prioni purificati
La possibilità che la proteina prionica patologica o peptidi da essa derivati possano indurre morte cellulare mediante formazione di pori nel plasmalemma è stata esplorata da diversi autori. Nessuno però ha mai dimostrato se la proteina prionica patologica nella forma aggregata può modificare la permeabilità di membrana.
In collaborazione con il Dipartimento di Biochimica della Sapienza di Roma abbiamo studiato la permeabilità di membrane artificiali cimentate con proteina prionica purificata da cervelli di criceti colpiti da scrapie e abbiamo osservato la formazione di pori selettivi per cationi monovalenti che variano la loro permeabilità in funzione della concentrazione degli ioni calcio.
- Studi per la caratterizzazione del fattore amiloideogenico nella malattia di Alzheimer e valutazione del rischio di trasmissione iatrogena della malattia
Nonostante l'assenza di evidenze epidemiologiche, la possibilità che la malattia di Alzheimer venga trasmessa per via iatrogena è stata ipotizzata da vari autori e ha acquisito ancor più credito dopo la dimostrazione della induzione della malattia in topi transgenici suscettibili inoculati per via intracerebrale con omogenato cerebrale derivante da un paziente deceduto con diagnosi certa di malattia di Alzheimer.
Verificata la "trasmissibilità" della malattia (seppure in condizioni molto favorevoli) occorre approfondire la valutazione del rischio di trasmissione della malattia durante le comuni procedure mediche e quali, ad esempio, la trasfusione di sangue e le procedure attuarie per ridurre questo rischio.
In questo progetto, finanziato dall'*Alliance Biosecure* francese, e svolto in collaborazione con il SEPIA e il CEA stiamo effettuando una serie di studi volti a: i) valutare lo stato di aggregazione del nucleo amiloideogenico; ii) analizzare l'efficacia delle procedure che inattivano i prioni sull'attività amiloideogenica dell'inoculo di Alzheimer.
La progressione della malattia verrà verificata mediante risonanza magnetica per immagini.
- Ricerca di nuove tecniche per la diagnosi delle TSE
In collaborazione con il Dipartimento FARM dell'ISS è stata avviata con successo una linea di ricerca per lo studio degli esosomi come strumento di diagnosi per le patologie

prioniche. Gli esosomi sono già utilizzati nella diagnosi di diversi tipi di tumori ed è stato recentemente dimostrato sia *in vivo*, che *in vitro* come nel plasma trasportino la proteina prionica cellulare.

Lo studio è appena cominciato con una serie di promettenti esperimenti preliminari. In aggiunta durante il 2010 è stato introdotto nel Reparto lo *Scrapie Cell Assay* (SCA), ad oggi l'unico *assay* cellulare disponibile per la quantificazione dei prioni murini. Lo SCA non solo rappresenta un'alternativa etica agli *assay* biologici, ma rappresenta anche una *platform* per la quantificazione dei prioni umani non appena cellule suscettibili saranno disponibili.

Per quanto riguarda i progetti svolti nell'ambito del settore della malattia di Alzheimer sono i seguenti:

- Analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer
 - Geni coinvolti nel complesso della gamma-secretasi

Nel corso dell'anno è continuata la collaborazione con il Centro di Neurogenetica di Lamezia Terme su un Progetto finanziato dalla Regione Calabria. Grazie ad un reciproco scambio di campioni di DNA si è riusciti ad implementare il numero dei campioni dei soggetti test e controllo, raggiungendo una numerosità di circa 800 pazienti e di circa 500 soggetti di controllo. Tra i vari polimorfismi previsti, l'attenzione si è concentrata oltre alla PEN2 e NCSTN, sui geni, GAB2, TOMM40, gli aplotipi H1 e H2 della TAU e il gene della proteina prionica PRNP. I risultati preliminari dello studio hanno mostrato frequenze genotipiche differenti tra i pazienti e i controlli per i soli geni NCSTN ($p=0.01$) e PEN2 ($p=0.000$), suggerendo un loro possibile coinvolgimento come fattori di rischio per la demenza, le altre varianti alleliche non hanno mostrato alcuna variazione significativa. I dati comunicati a congressi nazionali daranno luogo ad una pubblicazione nel corso dell'anno.
 - Geni coinvolti nel metabolismo della β -amiloide

Lo studio viene svolto nell'ambito del Progetto Strategico con l'Istituto C. Besta di Milano e nel quale il contributo dell'Unità Operativa (UO) 5 dell'ISS riguarda principalmente lo studio delle varianti alleliche di geni coinvolti nel processamento di Abeta come la SORL1 (*Sortilin-related receptor 1*), allo scopo di verificare una loro associazione con le fasi prodromiche della malattia di Alzheimer. In questo ambito l'UO 5 ha implementato la raccolta di campioni ematici di pazienti affetti da MA ma anche di soggetti con deterioramento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) provenienti dall'*University of Virginia* (UVA) della *Memory Clinic* (Sapienza Università di Roma). In particolare, ad oggi, sono stati raccolti circa 172 soggetti (150 pazienti MA e 22 soggetti MCI) e reclutati circa 90 individui neurologicamente sani (correlati ai pazienti per sesso, età ed etnia). Inoltre, per incrementare la numerosità delle popolazioni test e controllo e migliorare l'analisi statistica sono stati inclusi nello studio anche 500 soggetti provenienti dall'Università di Milano, grazie alla collaborazione con l'UO 6. Lo studio del gene SORL1 è stato effettuato, ad oggi, su 192 casi e 155 controlli; tra i pazienti analizzati sono compresi 61 MCI di cui 21, durante il follow-up di cinque anni, sono convertiti in AD. I dati preliminari dell'analisi genetica ancora in corso e condotta utilizzando tre differenti SNP ha mostrato una differente distribuzione delle frequenze genotipiche di due varianti della SORL1 nei casi, rispetto ai controlli. Inoltre, uno degli SNP sembra anche essere maggiormente associato ai soggetti MCI successivamente convertiti in AD, rispetto agli MCI che non hanno sviluppato la demenza. Anche la frequenza dell'allele epsilon

4 dell'ApoE del nostro campione è in linea con i dati presenti in letteratura, poiché la sua frequenza allelica risulta essere significativamente maggiore nei pazienti affetti da MA, rispetto agli individui neurologicamente sani. Inoltre, è interessante notare che anche nel gruppo dei soggetti MCI la frequenza allelica dell'epsilon 4 risulta essere più elevata rispetto al gruppo di controllo e soprattutto che questa associazione risulta più evidente nei soggetti MCI che sono convertiti in MA. I dati comunicati a congressi nazionali daranno luogo ad una pubblicazione nel corso dell'anno.

- Geni coinvolti nell'Alzheimer di tipo familiare e nella Demenza frontotemporale
È stato condotto uno studio di confronto clinico fra soggetti affetti da MA sporadica (*Sporadic Alzheimer's Disease*, SAD) e familiare (*Familial Alzheimer's Disease*, FAD). Clinicamente le due popolazioni sembrano presentare caratteristiche distintive già all'esordio clinico. I FAD, relativamente più giovani dei SAD (68,4 vs 72,8), presentano, infatti, all'esame neurologico segni di interessamento del sistema extrapiramidale e del sistema cerebellare, una maggior tendenza ai disturbi del comportamento e un profilo cognitivo caratterizzato non solo dall'interessamento del dominio mnesico ma anche da un coinvolgimento del sistema semantico e "frontale". Tali dati hanno dato luogo ad un articolo in corso di pubblicazione congiuntamente con i clinici, nel corso dell'anno. I soggetti arruolati sono stati da noi studiati da un punto di vista genetico e analizzati per l'*Amyloid Precursor Protein* (APP), Presenilin 1 (PSEN1) e Presenilin 2 (PSEN2). Inoltre, per i soggetti diagnosticati dai clinici come affetti da Demenza frontotemporale, sono stati da noi analizzati i 12 esoni della Progranulina (PGRN) e gli esoni 9,10,12,13 del gene TAU (MAPT), oltre che per l'Apolipoproteina E (ApoE). L'analisi genetica, attualmente ancora in corso, ha condotto a risultati preliminari di una certa rilevanza. Infatti, sul gene della PSEN2 sono state individuate: i) una famiglia *carrier* di una nuova mutazione S175C, ii) un caso sporadico ad esordio giovanile portatore di mutazione R71W (in corso di pubblicazione su *Journal of Neurology*).

Successivamente, sono state descritte due famiglie portatrici della mutazione V717I sul gene dell'APP nota anche come *London Mutation* che determina una sostituzione nucleotidica G>A con conseguente cambiamento aminoacidico da valina ad isoleucina.

I dati comunicati a congressi nazionali e internazionali hanno dato luogo a due pubblicazioni nel corso dell'anno.

- Studio di parametri biochimici in fluidi biologici di pazienti Alzheimer
Nell'ambito della malattia di Alzheimer, un tema altamente perseguito, riguarda la ricerca di biomarcatori in grado di predire cambiamenti biochimici presintomatici e in grado di supportare uno screening diagnostico precoce nei fluidi biologici di soggetti a rischio. In tale ambito, in collaborazione con la Sapienza Università di Roma abbiamo arruolato 160 soggetti: 80 pazienti affetti da vari gradi di demenza e 80 controlli, correlandoli per sesso ed età. Quindi sono stati presi in esame i livelli plasmatici della progranulina (PGRN), del peptide Abeta 1-42, e dell'acido urico plasmatico (PUA). Inoltre, i pazienti sono stati genotipizzati per l'APOE quale marcatore genetico. Lo studio è ancora in corso, ma i risultati preliminari indicano una promettente correlazione tra i parametri analizzati e la malattia di Alzheimer.
- Studio dei meccanismi eziologici delle demenze
 - Modelli cellulari
Gli studi di patologia molecolare e cellulare sono condotti per stabilire i meccanismi patogenetici associati ad alcune demenze primarie, in particolare alla MA e alla

demenza frontotemporale (FTLD). In particolare nel corso dell'anno si è studiata: i) la relazione tra danno cellulare, sperimentalmente indotto, e i profili di espressione di alcuni geni coinvolti nella MA e/o FTLD (preseniline, progranulina); ii) le alterazioni morfologiche e biochimiche che caratterizzano i processi di degenerazione cellulare (ipossia, stress ossidativo) coinvolti nelle demenze; iii) e quindi si è cercato di interferire sulle dinamiche i) e ii) mediante approcci di silenziamento genico e attraverso trattamenti chimici con attività nota (es. antiossidanti, perturbanti dell'omeostasi del calcio, statine).

In particolare, abbiamo considerato due differenti stimoli comunemente associati alla neurodegenerazione: l'ipossia e lo stress ossidativo, conducendo uno studio sull'espressione della progranulina (PGRN), un gene associato alla demenza frontotemporale (FTD), dopo la somministrazione di stimoli ipossici e pro-ossidativi. I dati molecolari hanno mostrato una forte sovraespressione di PGRN in tre linee cellulari di neuroblastoma sottoposte a 24h di ipossia, attraverso l'attivazione di una importante via di trasduzione del segnale modulata dalla chinasi ERK. Infatti, il trattamento con un inibitore di questa via, riportava i valori dei trascritti della PGRN agli stessi livelli osservati nei controlli. Al contrario, un trattamento pro-ossidativo non induceva alcuna modulazione del gene. Tali risultati indicano che PGRN è altamente suscettibile all'ipossia e suggerisce un suo possibile ruolo protettivo contro lo stress ipossico nel cervello. I risultati ottenuti sono stati oggetto di una pubblicazione su *Neurochemistry International*.

Nell'ambito dell'attività sperimentale si è anche studiato un potenziale approccio terapeutico per la MA che prevede la somministrazione delle statine come agenti farmacologici ipolipemizzanti. In tale ambito sono stati esaminati i meccanismi molecolari attraverso cui le statine, modulano l'espressione dei cofattori della gamma-secretasi. Lo studio ha previsto la valutazione dell'attività di tale complesso, prima e dopo il trattamento con statine idrofile e lipofile, su un modello cellulare mutato, esprime la mutazione *Swedish* dell'Alzheimer di tipo familiare e che produce un accumulo del peptide Abeta in coltura. Tra i risultati ottenuti si evidenzia un'associazione tra la modulazione trascrizionale di alcune subunità del complesso della gamma-secretasi (presenilina 1, NCSTN e CD147) e il trattamento con una statina in presenza del peptide amiloideo nel terreno di coltura. I risultati ottenuti hanno dato luogo ad una pubblicazione su *Journal of Molecular Neuroscience*.

Infine, abbiamo studiato i fattori e le condizioni che influenzano la trascrizione delle Preseniline nell'Alzheimer, in quanto numerose evidenze negli ultimi anni supportano una relazione di causa-effetto tra l'omeostasi alterata del Ca²⁺, lo stress ossidativo e il danno al reticolo endoplasmatico quale causa di disfunzione neuronale e morte cellulare di tipo apoptotico. Lo studio in corso di pubblicazione ha potuto evidenziare che l'omeostasi del calcio è un modulatore del complesso della gamma-secretasi, con conseguente aumento della sua attività e produzione del frammento tossico Abeta1-42;

- Modelli animali

Infine, nell'ambito della produzione di nuovi modelli animali in collaborazione con l'Istituto M. Negri di Milano per lo studio della demenza di Alzheimer è stata condotta una caratterizzazione biochimica e immunoistochimica delle nuove linee murine transgeniche PSEN2(A85V) e APP I716T. La prima esprime la presenilina mutata nei tessuti cerebrali e in tutti i distretti sistemici oltre a presentare una significativa alterazione del rapporto Abeta42/Abeta40 analogamente a quanto verificato nei rari modelli animali disponibili che esprimono forme mutate della

PSEN2. I dati preliminari sono stati comunicati a congressi nazionali e internazionali e daranno luogo ad una pubblicazione nel corso dell'anno. È attualmente in corso di caratterizzazione anche della seconda linea transgenica APP I716T e si sta procedendo con la creazione di una linea bigenica

- Attività di valutazione biostatistica delle ricerche sperimentali e cliniche

L'attività biostatistica ha riguardato il disegno e l'elaborazione statistica dei dati mediante l'applicazione di diverse tecniche nell'ambito di studi clinici, epidemiologici e sperimentali.

Per lo svolgimento delle diverse attività sono state applicate numerose tecniche statistiche, univariate e multivariate, parametriche e non parametriche, per dati di diversa natura (categorici, continui, censurati).

Nell'ambito della MCJ e sindromi correlate, l'analisi statistica ha contribuito in maniera significativa ai seguenti studi:

- valutazione del rischio di MCJ sporadica associato alle trasfusioni di sangue;
- valutazione dell'ipotesi di anticipazione della malattia nei pazienti con diagnosi di MCJ genetica con mutazione E200K in uno studio osservazionale in presenza di numerosi *bia*;
- caratterizzazione di *marker* misurati in superarray per discriminare pazienti con MCJ sporadici vs pazienti affetti da Alzheimer o da MCI;
- valutazione del rischio di donazione di sangue da parte di soggetti in fase preclinica di MCJ sporadica. Lo studio è stato condotto nell'ambito dei lavori della commissione "Valutazione del rischio teorico di trasmissione della MCJ attraverso plasmaderivati in Italia" per l'AIFA, e i risultati verranno riportati in un rapporto tecnico ISS.
- valutazione dell'efficacia di terapie sperimentali (nanoparticelle di chitosano-pentosano, combinazione di pravastatina e resveratolo) in modelli animali di MCJ.

Nell'ambito dei *trial* clinici ha contribuito per l'attività biostatistica al Comitato di Coordinamento dello studio ELIOS (*Evaluation of Lithium on Amyotrophic Lateral Sclerosis*: Valutazione del Litio nella Sclerosi Laterale Amiotrofica) e al *Data and Safety Monitoring Board* dello studio AdCare (Malattia di Alzheimer e antipsicotici: una sperimentazione clinica, multicentrica, randomizzata, a lungo termine) organizzati dall'ISS. È inoltre impegnata nello studio dei disegni adattativi per la definizione di *trial* clinici etici e innovativi per le malattie rare. In particolare, l'impiego di approcci statistici innovativi nelle prime fasi della sperimentazione nei *trial* per le malattie neurodegenerative rare è stato discusso nell'articolo Puopolo M, Pocchiari M. "Need to improve clinical trials in rare neurodegenerative disorders". *Annali Istituto Superiore di Sanità*. 2011 (in press).

In collaborazione con altri Reparti e/o Centri dell'ISS l'unità di biostatistica ha contribuito allo svolgimento di diversi progetti/attività:

- In collaborazione con il gruppo di lavoro afferente al Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) del CNMR ha contribuito alla valutazione della qualità dei dati dell'RNMR.
- In collaborazione con il gruppo di ricerca del Reparto Neurologia sperimentale dell'ISS ha condotto le valutazioni statistiche volte all'individuazione di un indice periferico di danno ossidativo in grado di prevedere precocemente il danno neuronale nei pazienti con Sclerosi Multipla.

- In collaborazione con il gruppo di ricerca del Reparto Metodologie trasfusionali del Dipartimento di EOMM dell'ISS ha condotto le analisi per la valutazione del consumo di plasmaderivati negli emofilici italiani.
- In collaborazione con il gruppo di ricerca del Reparto Ricerca per la salute del bambino dell'ISS ha progettato ed estratto un campionamento delle strutture pediatriche per la conduzione di una "Indagine conoscitiva e valutazione dei bisogni formativi" relative alle strutture pediatriche ospedaliere del sistema sanitario nazionale. Ha inoltre contribuito alla preparazione di un protocollo di ricerca per la conduzione di un *trial* clinico nei bambini affetti da neuroblastoma.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Secondo le linee programmatiche le attività del Reparto nel 2010 sono state finalizzate all'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 quattro aree principali.

– *Oncologia sperimentale*

- Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico e dei meccanismi molecolari responsabili delle alterazioni dei profili MRS (Spettroscopia in RM) in cellule di carcinoma ovarico e mammario e in micro-biopsie di campioni clinici: i) sono stati analizzati mediante misure quantitative di espressione genica, espressione proteica e attività enzimatica dei principali enzimi del ciclo della fosfatidilcolina (PC), responsabili dell'accumulo di fosfocolina (PCho) in cellule di carcinoma dell'epitelio dell'ovaio e in cellule non tumorali normali o immortalizzate (collaborazione Istituto Nazionale Tumori (INT), Milano); ii) sono state evidenziate le correlazioni e l'interazione molecolare tra fosfatidilcolina specifica fosfolipasi (PC-PLC) e il recettore HER2 a livello dei microdomini di membrana in cellule tumorali di tumore mammario; iii) sinergismo tra l'anticorpo monoclonale impiegato nella clinica per modulare l'espressione di HER2 e controllare lo sviluppo del tumore mammario e l'inibizione della PC-PLC; iv) coinvolgimento della PC-PLC nella regolazione del ciclo cellulare.
- Identificazione di meccanismi molecolari responsabili delle alterazioni di profilo spettrale dei composti colinici nel carcinoma della mammella e dell'ovaio in relazione alle vie di trasduzione del segnale recettoriale
Il trattamento con un farmaco convenzionale (cisplatino) nel trattamento del carcinoma dell'ovaio, ha determinato un arresto della proliferazione cellulare, decremento dell'espressione totale di HER2, associati ad alterazioni del profilo MRS e una *down* modulazione dell'espressione e attività della PC-PLC. Analoghi effetti si sono osservati dopo esposizione delle cellule utilizzando un inibitore specifico della PC-PLC. Questi risultati supportano la possibilità di utilizzare l'enzima come nuovo target terapeutico in cellule di tumore ovarico overesprimenti HER2 (collaborazione INT, Milano).
- Identificazione mediante analisi comparativa di profili spettrali MRS e di parametri di diffusione (*Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging*, DW MRI) di effetti precoci in risposta a trattamenti (cisplatino e bevacizumab) nel carcinoma ovarico su xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti *in vivo* (collaborazioni INT di

Milano; Istituto Oncologico Veneto di Padova; Reparto di Immunoterapia sperimentale, Dipartimento BCN).

- Valutazione di metodi MRS *ex vivo* su tumori di carcinoma ovarico umano impiantati in sede orto- ed eterotopica in topi immunodepressi (SCID), al fine di ottimizzare i protocolli di follow-up terapeutico *in vivo*
Con tecnica *high resolution magic angle spinning* (HRMAS) *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) sono state condotte analisi su un *subset* di biopsie provenienti da pazienti affette da carcinoma ovarico a storia clinica nota e di tumori di modelli preclinici di tumore ovarico derivati sia da impianto orto- che etero-topico della linea cellulare di carcinoma ovarico SKOV3.ip. I risultati hanno indicato un accordo con le caratterizzazioni metaboliche della crescita dei modelli mediante MRS *in vivo*. Inoltre, la messa a punto di tali modelli ha permesso di monitorare *ex vivo* alterazioni nel profilo spettrale dopo trattamento con cisplatino (collaborazione INT, Milano).
- Studi sul recettore CXCR4 per chemochina CXCL12 come marcatore biologico e molecolare di risposta clinica e target terapeutico (collaborazione con Istituto Tumori Pascale, Napoli): i) sono proseguite ricerche, *in vitro* in cellule linfoblastoidi (CEM), sulle relazioni tra l'asse CXCR4/CXCL12 e l'enzima PC-PLC, coinvolto nel ciclo della PC. La PC-PLC risulta essere significativamente espressa sulla membrana plasmatica di queste cellule e la sua attività enzimatica è inibita in modo selettivo dall'inibitore D609. L'esposizione delle cellule all'inibitore della PC-PLC induce una down-modulazione del recettore CXCR4 dalla superficie esterna della membrana plasmatica suggerendo un legame tra il catabolismo della PC e l'asse CXCR4/CXCL12. Esperimenti di co-immunoprecipitazione hanno dimostrato l'esistenza di un'interazione molecolare tra il recettore CXCR4 e l'enzima PC-PLC. In particolare è stata evidenziata la localizzazione a livello dei *rafts*; ii) CXCR4/CXCL12 come target terapeutico nel modello di glioma sperimentale U87MG: è stata valutata, con parametri MRI, la potenziale attività terapeutica del peptide PhE-7 antagonista specifico di CXCR4, in relazione alla crescita di un modello di glioblastoma ottenuto dall'impianto di cellule U87 nel topo nudo, i risultati fino ad ora ottenuti hanno indicato una ridotta tendenza alla crescita nei tumori trattati con differenti protocolli terapeutici. Anche per le cellule U87MG è stata identificata *in vitro* un'estesa co-localizzazione sulla membrana plasmatica tra il CXCR4 e la PC-PLC ed è stata, inoltre, osservata la down-modulazione del recettore dalla superficie cellulare a seguito di prolungata inibizione dell'enzima.
- Monitoraggio mediante MRS del pH extra- e intra-cellulare in tumori sperimentali *in vivo*: identificazione di inibitori delle pompe protoniche come nuovi target molecolari (Collaborazione con Dipartimento FARM).
- Analisi MRS delle alterazioni metaboliche nei gliomi con mutazione IDH1 (collaborazione con Istituto Neurologico Besta, Milano)
Risultati preliminari hanno permesso di evidenziare con MRS *in vitro* l'accumulo di 2-hydroxyglutarate, che può agire come un "onco-metabolita", in differenti linee cellulari con mutazione IDH1.

Altre collaborazioni:

- Caratterizzazione mediante metodi NMR del *signaling* del perossinitrito in eritrociti umani (collaborazione con il Reparto Biomarcatori nelle malattie degenerative, Dipartimento BCN);
- Caratterizzazione del ruolo del sistema rodamina-tioredoxina nelle cellule tumorali (collaborazione con l'Università di Tor Vergata, Roma);

- Identificazione del *fingerprint* metabolico di cellule difettive del sistema di riparazione (Collaborazione Dipartimento AMPP);
 - Ruolo della triacina C nel metabolismo lipidico di *P. falciparum* (collaborazione con Dipartimento MIPI)
 - Identificazione parametri MRI di effetti precoci in risposta a trattamenti nel modello di carcinoma corticosurrenalico in topi immunodeficienti (collaborazione con Sapienza Università di Roma).
- *Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali*
- Studio MRI/MRS su alterazioni biochimiche indotte in topi adulti da stress prenatale combinato con l'esposizione ad un cannabinoide durante le prime fasi di sviluppo (collaborazione con il Reparto di Neuroscienze comportamentali, Dipartimento BCN).
 - Studio 1H MRS combinato con analisi di connettività funzionale e anisotropia di diffusione mediante MRI su ratti adulti trattati con un agonista selettivo per il recettore 5-HT(7) della serotonina (collaborazione il Reparto di Neuroscienze comportamentali, Dipartimento BCN).
 - Caratterizzazione mediante 1H MRS *in vivo* dei profili metabolici di diverse aree cerebrali in un modello di sindrome di Rett in topi transgenici (MeCP2-308) e gli effetti del trattamento con una tossina batterica (CNF1) in grado di aumentare la neurotrasmissione e la plasticità sinaptica.
 - Studio di fattibilità per l'identificazione di nuovi *biomarker* dell'evoluzione della malattia di Alzheimer mediante analisi dei profili spettrali NMR di campioni sierici e PBMC da pazienti (collaborazione con IRCCS San Raffaele Pisana, Roma).

– *Diagnosi oncologica*

Screening di donne a rischio genetico-familiare di tumore mammario.

Le esperienze e i traguardi clinico-radiologici dello studio multicentrico denominato HIBCRIT-1 (*High Breast Cancer Risk Italian Study*, 1998-2008) rappresentano le basi di un progetto-pilota di sorveglianza (ISSIN-HIBCR, ora rinominato HIBCRIT-2). Tale continuità ha garantito il potenziamento della robustezza statistica dell'intero studio italiano in questo campo. Lo studio nazionale HIBCRIT-2 è di tipo osservazionale, prospettico e non randomizzato, è coordinato dall'ISS e basato sull'uso integrato di consulenza genetica, visita senologica, mammografia, ecografia mammaria e *imaging* RM a contrasto dinamico (MRI), per la diagnosi precoce del carcinoma mammario in donne ad alto rischio genetico-familiare.

Le attività svolte nel presente progetto sono consistite nella:

- realizzazione di una Rete multicentrica nazionale ad oggi comprendente otto IRCCS Oncologici, altri IRCCS, AO, Policlinici e Istituti Universitari (per un totale di 32 Centri, 31 già autorizzati dal proprio Comitato Etico);
- realizzazione in ISS di una infrastruttura informatica dedicata e da un sito web ad accesso riservato ai Centri partecipanti e al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, che rende disponibili tutti i documenti di uso interno alla Rete.

Da gennaio 2008 a dicembre 2010 la Rete ha arruolato 662 donne ad alto rischio di tumore mammario ereditario in 23 Centri. Sono stati effettuati 875 round diagnostici (1,43 round/donna-anno), nei quali sono stati sinora diagnosticati 29 casi di tumore (24 *screen-detected* e cinque cancri d'intervallo), con i seguenti valori di sensibilità delle diverse modalità di *imaging*: mammografia 54,2%; ecografia 39,3%; MRI 75,0%; mammografia ed ecografia 54,2%; mammografia e MRI 83,3%; ecografia e MRI 75,0%.

Un rilevante aspetto dello studio HIBCRIT nel suo complesso (HIBCRIT1+HIBCRIT2), tuttora in corso di approfondimento, riguarda lo stato recettoriale per estrogeno e progesterone e l'amplificazione di ErbB2/HER2 dei tumori invasivi diagnosticati nelle diverse classi di rischio.

Il monitoraggio della storia clinica di queste pazienti, anche a confronto con i dati degli studi condotti in altri Paesi, rappresenterà una base rilevante per la definizione di protocolli di sorveglianza ottimizzati per fasce di rischio e di età.

– *Attività istituzionale*

Il Reparto effettua regolare attività di espressione di pareri riguardo alle installazioni ad uso diagnostico di strumentazione RMN con valore di campo statico di induzione magnetica pari a tre tesla. Sono stati espressi:

- otto pareri alle richieste di autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature a risonanza magnetica;
- quattro pareri su rinnovi di autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature a risonanza magnetica;
- esame di documentazione allegata alle comunicazioni di cinque installazioni di apparecchiature RM da tre tesla.

Partecipazione all'incontro tecnico convocato presso la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome per l'esame dello schema di decreto del Ministro della Salute recante "Standard di sicurezza e impiego per le apparecchiature a Risonanza Magnetica", ai sensi dell'art. 2 del DPR n. 542/94.

Reparto Immunoregolazione

L'attività del Reparto 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*

- Deregolazione dell'espressione di microRNA in cellule dendritiche esposte alla gp120 di HIV-1.

Gli studi precedentemente condotti sugli effetti immunomodulatori delle interazioni precoci di HIV-1 con monociti/macrofagi e DC sono stati estesi all'analisi del profilo di espressione di microRNA in DC esposte alla glicoproteina virale gp120, con lo scopo di identificare i microRNA e relativi geni bersaglio coinvolti nella risposta cellulare ad HIV-1 e/o nella propagazione virale. Mediante un approccio di *deep sequencing*, sono stati identificati i microRNA deregolati dall'interazione della gp120 con le DC, e definite le differenze rispetto agli effetti sull'espressione di microRNA della CCL4, ligando fisiologico del corecettore CCR5 riconosciuto dalla gp120 di HIV-1 di ceppo R5. I risultati ottenuti evidenziano alterazioni specifiche nel profilo dei microRNA in risposta a componenti virali, supportando l'ipotesi che alcuni microRNA possano svolgere un ruolo importante nell'interazione ospite-patogeno. Tali studi sono stati condotti in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (*Laboratory of Gene Expression – Microarray*).

- Alterazione del *cross-talk* DC/ linfociti T gamma delta nell'infezione da HIV-1. Gli effetti dell'interazione delle DC con HIV-1 sono stati anche analizzati nell'ambito delle interazioni di queste cellule con i linfociti T gamma delta. I risultati ottenuti

hanno evidenziato che l'esposizione delle DC al virus interferisce con la loro capacità di stimolare la proliferazione e la polarizzazione Th1 di questo *subset* di linfociti. Studi paralleli riguardanti gli effetti immunomodulatori della vitamina D3, descritti sotto, hanno confermato la relazione tra fenotipo immunosoppressivo delle DC con le alterazioni funzionali dei linfociti T gamma delta.

- Effetti immunomodulatori di gp120 di HIV-1 in macrofagi.
In studi precedenti abbiamo identificato una nuova cascata di trasduzione del segnale, attivata dall'interazione della gp120 di HIV-1 con il co-recettore CCR5, che comprende l'attivazione della PC-PLC, a sua volta coinvolta nella produzione di CCL2 mediata da NF-kB. Tali studi sono stati estesi all'analisi del ruolo svolto da altre fosfolipasi, in particolare dell'isoforma beta1 della famiglia delle fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifiche (PI-PLC), in questa cascata di trasduzione del segnale. Abbiamo osservato che l'attivazione di questo enzima in risposta alla gp120 è mediata dalla PC-PLC e dalla *Mitogen Activated Protein-Kinase* (MAPK) ERK 1/2 ed è coinvolta nella produzione di CCL2 indotta da gp120. Sono stati inoltre condotti studi sul ruolo dei *Toll-like receptor* (TLR) nelle interazioni iniziali di HIV-1 con i macrofagi, nonché nell'induzione di *pathway* di trasduzione del segnale necessari allo stabilirsi dell'infezione e/o alla sua modulazione. Dati preliminari suggeriscono l'esistenza di una connessione tra TLR2 e 4 e la risposta di macrofagi alla gp120, dal momento che il pretrattamento con anticorpi bloccanti questi TLR inibisce l'induzione di fattori solubili, quali la CCL2, CCL4 e CXCL8, da parte della proteina virale. I meccanismi alla base di questa inibizione sono in corso di studio.
- Ruolo della CCL2 endogena nella regolazione dell'infezione da HIV-1 in macrofagi.
Studi precedenti hanno dimostrato che la neutralizzazione della CCL2 endogena inibisce la replicazione di HIV-1 nel macrofago. Questi studi sono stati estesi all'analisi dei meccanismi responsabili di tale inibizione. In particolare, stiamo caratterizzando il ruolo svolto dalla CCL2 nella regolazione dell'espressione di membri della famiglia APOBEC, fattori dell'ospite importanti per la resistenza/suscettibilità all'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi. Inoltre, in collaborazione con il Centro Ricerche Angelini di Santa Palomba, abbiamo condotto studi atti a valutare l'effetto del *bindarit*, un farmaco che inibisce l'espressione della CCL2, sulla replicazione di HIV-1 nei macrofagi.
- *Ruolo di mediatori solubili e recettori per il riconoscimento di patogeni (PRR) in macrofagi e cellule dendritiche nella regolazione della risposta immunitaria*
 - Effetti sinergici/antagonisti di ligandi di TLR e citochine in monociti/macrofagi.
Studi precedentemente condotti in DC hanno dimostrato che la stimolazione combinata con ligandi dei TLR inibisce fortemente la produzione della CCL2 e parallelamente stimola la produzione di IL-12, facendo parte di un meccanismo di regolazione volto ad assicurare la polarizzazione ottimale Th1. Studi paralleli, condotti in macrofagi hanno evidenziato, anche in queste cellule, la capacità di agonisti dei TLR e delle loro combinazioni di stabilire circuiti regolatori attraverso effetti sinergici o inibitori sulla produzione di mediatori solubili. In particolare, abbiamo osservato che la stimolazione combinata di ligandi del TLR2 e 4 inibisce la secrezione di chemochine pro-infiammatorie (CCL2, CXCL8) e stimola quella della citochina anti-infiammatoria IL-10, suggerendo un effetto sulla polarizzazione macrofagica di tipo M2. Abbiamo inoltre osservato che l'effetto di diverse combinazioni di agonisti di TLR sulla produzione di alcune chemochine in monociti/macrofagi può dipendere dallo stadio differenziativo della cellula, dalla particolare combinazione dei diversi agonisti e dalla chemochina in esame. Inoltre, gli effetti osservati correlano con la

modulazione dell'attività fagocitica dei monociti e della migrazione di cellule del sistema immunitario. Inoltre, in collaborazione con Sapienza Università di Roma abbiamo condotto studi volti a definire il ruolo di microRNA e di fattori trascrizionali specifici nella diversa regolazione dell'attività fagocitica del macrofago mediata da IFN di tipo I e IL-3.

- Ruolo del *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) nel differenziamento delle DC.

Gli studi precedentemente condotti sono stati estesi all'analisi del profilo di microRNA espressi nel corso del differenziamento dei monociti a DC indotto da GM-CSF rispetto alla combinazione classica GM-CSF/IL-4. L'analisi globale degli *array* ha permesso inoltre di definire differenze di espressione anche in seguito ad attivazione TLR-mediata dei due tipi cellulari. Sono in corso studi di validazione e di identificazione dei targets dei microRNA individuati.

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

Abbiamo proseguito la caratterizzazione fenotipica e funzionale delle DC silenziate per il fattore trascrizionale STAT3. Poiché i risultati precedenti indicavano una significativa alterazione nella secrezione di citochine importanti per la modulazione delle funzioni dei linfociti T (diminuzione di IL10 e aumento di IL12, IL23, IL6 e TNF), nel corso di questo anno ci siamo concentrati sull'analisi della capacità delle cellule silenziate di promuovere e indirizzare la risposta T. Questi studi ci hanno permesso di dimostrare che le DC STAT3-silenziate promuovono, più efficientemente delle cellule di controllo, la produzione di IFN gamma sia in co-culture con linfociti CD4 T alfa beta *naïve*, che con linfociti T alfa beta, polarizzando dunque la risposta verso il profilo Th1. Al contrario, non è stata evidenziata nessuna differenza significativa nella risposta Th2 o Th17. In parallelo, è stata condotta l'analisi bioinformatica degli esperimenti di *microarray* effettuati sulle DC STAT3-silenziate, ed è in corso la validazione dei dati di espressione di alcuni geni e microRNA, differenzialmente modulati in risposta a stimoli proinfiammatori o tollerogenici in presenza o assenza di STAT3.

- *Studi sull'attività immunomodulatoria della Vitamina D3 e della lattoferrina bovina in DC*

- Identificazione di nuovi bersagli molecolari e cellulari della vitamina D3 nel sistema immunitario.

Sulla base degli studi precedentemente condotti sugli effetti immunomodulatori del metabolita attivo della vitamina D3, 1,25(OH)2D3, abbiamo esteso l'analisi alle interazioni funzionali di queste cellule con i linfociti T gamma delta. Abbiamo osservato che le DC esposte alla vitamina D3 inibiscono fortemente l'attivazione di linfociti T gamma delta e la loro capacità di produrre IFN gamma, e producono elevati livelli di CCL2. Questi risultati identificano questo *subset* di linfociti come un nuovo, importante bersaglio/mediatore della capacità della vitamina D3 di controllare l'induzione di risposte Th1, e suggeriscono un ruolo rilevante della CCL2 in questo fenomeno.

- Interferenze e/o sinergie tra vitamina D3 e IFN di tipo I nella sclerosi multipla.

Sono stati condotti studi atti a caratterizzare il sistema della vitamina D3 e le sue relazioni con l'IFN di tipo I in pazienti affetti da sclerosi multipla (MS), aspetti di potenziale interesse per una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici. I risultati ottenuti, sebbene preliminari, sembrano indicare un difetto dei monociti di

- pazienti affetti da MS nel differenziare a DC in presenza di IFN beta, mentre al momento non sono stati evidenziati difetti specifici nella risposta alla vitamina D3.
- Attività immunomodulatoria della lattoferrina bovina in DC.
L'approfondimento degli studi precedentemente condotti indicanti che la lattoferrina bovina (bLf) è in grado di ridurre l'attività immunostimolatoria delle DC ha permesso di determinare che questa molecola è attiva nel monocita, e in presenza di GM-CSF e IL-4, DC che, se esposte a ligandi dei TLR, inducono anergia in linfociti T allogenici CD4+ *naïve*. Lo stato di tolleranza indotto dalla bLf correla con la mancata maturazione delle DC in risposta agli stimoli. Inoltre, le cellule esposte alla bLf hanno la peculiare capacità di produrre IL-6 e CCL1 ed esprimono alla membrana livelli più alti di recettori inibitori quali ILT3 e B7H1. Inoltre, queste cellule sono caratterizzate da livelli più elevati di espressione/attivazione di alcuni fattori implicati nei processi di immunosoppressione quali STAT3, IDO, SOCS1 e SOCS3, rispetto alle DC di controllo. Questi risultati suggeriscono che durante i processi infiammatori la bLf possa interagire preferenzialmente con le cellule che generano l'infiammazione (monociti) favorendo il ristabilimento delle condizioni di omeostasi, senza inibire le funzioni immuni di DC già differenziate. Inoltre, in collaborazione con Sapienza Università di Roma abbiamo condotto studi di microscopia confocale atti a definire il *pathway* di internalizzazione della bLf in monociti e DC immature e a caratterizzarne i recettori coinvolti. L'attività di ricerca svolta sugli effetti immunomodulatori della Lf ha permesso la stesura di due *review* sull'argomento.
 - *DC-ATLAS*
Nell'ambito dell'iniziativa DC-ATLAS, un progetto integrato di immunologia e bioinformatica nato per applicare un approccio di biologia dei sistemi allo studio della DC, abbiamo curato la via di trasduzione del segnale del TLR3.
 - Meccanismi genetici delle neoplasie linfoidi.
Nell'ambito di un progetto finanziato dall'AIRC con i fondi del cinque per mille, coordinato dal Prof. Robin Foà, nel quale è coinvolta un'unità operativa dell'ISS, abbiamo partecipato allo sviluppo del progetto che nella prima fase è stato dedicato alla messa a punto della tecnica di sequenziamento dell'intero esoma in campioni prelevati da pazienti affetti da leucemia linfoide acuta. Tale approccio consentirà di identificare eventuali meccanismi genetici che contribuiscono allo sviluppo della patologia.
 - *Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune*
 - Alterazioni funzionali di adipociti e cellule immuni del tessuto adiposo viscerale associate all'obesità.
In collaborazione con il Dipartimento SPVSA sono state messe a punto le condizioni per l'isolamento e la caratterizzazione di adipociti e cellule del sistema immunitario da biopsie di grasso omentale umano allo scopo di identificarne alterazioni funzionali di rilevanza nell'insorgenza dell'infiammazione e nelle disfunzioni immunologiche osservate in obesità. I risultati ottenuti mostrano che il trattamento degli adipociti e delle cellule del sistema immune isolate con l'acido grasso polinsaturo DHA, caratterizzato come anti-infiammatorio, modula significativamente i livelli di attivazione dei fattori trascrizionali STAT3 e PPAR γ e di alcuni geni *target* quali l'IL-6 e il CD36, e della CCL2, in linea con l'attività di spegnimento della risposta infiammatoria ad esso attribuita.
 - Effetti anti-infiammatori di composti polifenolici in DC.

Abbiamo valutato 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, ed espressione genica delle DC generate da monociti del sangue periferico. I risultati ottenuti hanno dimostrato che le DC sono in grado di internalizzare metaboliti di composti polifenolici normalmente assunti con la dieta, quali l'acido protocatecuico (PCA). L'esposizione delle DC al PCA, pur non inducendo particolari alterazioni fenotipiche, riduce significativamente la produzione di citochine/chemochine pro-infiammatorie stimolata dall'attivazione. Tali eventi correlano con una maggiore attivazione del fattore trascrizionale PPAR γ , tipicamente associato all'induzione di risposte anti-infiammatorie, e sono almeno in parte revertiti in presenza di antagonisti del PPAR γ . Gli effetti del PCA sono stati riprodotti utilizzando come stimolo per la produzione di fattori pro-infiammatori la leptina, un'adipochina prodotta dal tessuto adiposo, e sopranatanti di colture di adipociti.

Reparto Immunoterapia sperimentale

L'attività di ricerca nell'anno 2010 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 *pattern* di espressione di microRNA per l'identificazione di *marker* molecolari correlati al differenziamento di sottotipi di cellule dendritiche, quali pDC e cDC, caratterizzate da peculiari attività funzionali, in collaborazione con il Dipartimento MIPI e con Sapienza Università di Roma ;
 - l'analisi di *gene expression profile* di sottotipi di DC in seguito ad infezione con *Mycobacterium tuberculosis* o *Bacillus Calmette – Guerin* (BCG) l'analisi di profili di espressione genica e microRNA in DC differenziate da precursori periferici di coorti di pazienti con *Tuberculosis* attiva e latente; 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 (in collaborazione con il Dipartimento MIPI);
 - interazione tra IFN-DC e linfociti T CD4 nell'induzione ed espansione della risposta *helper*. I risultati ottenuti hanno evidenziato che le IFN-DC inducono accanto ad una potente risposta Th-1 anche il differenziamento e l'espansione, mediati da IL-12 e IL-23, di linfociti Th-17 a partire da linfociti CD4 *naïve* autologhi e utilizzando diversi stimoli, quali il superantigene SEA, anti-CD3 o IFN-DC caricate con corpi apoptotici derivati da PBL autologhi o linee tumorali. Tali osservazioni gettano nuova luce sui meccanismi alla base della ben nota associazione tra produzione endogena di alti livelli di IFN-alfa o terapia con alte dosi di questa citochina e induzione di fenomeni autoimmuni e malattie autoimmunitarie;
 - meccanismi di assunzione, compartimentalizzazione intracellulare e processamento dell'antigene. In particolare, è stato studiato il *trafficking* intracellulare dell'antigene in seguito a endocitosi recettore-mediata della glicoproteina ovalbumina (OVA), oppure a macropinosi dell'antigene virale NS3 (HCV). I risultati hanno evidenziato che le IFN-DC compartimentalizzano gli antigeni esogeni in particolari classi di *early endosome*, nei quali l'antigene viene ritenuto per tempi più lunghi rispetto a quanto osservato in DC immature classiche. Le IFN-DC mostrano una minore predisposizione ad acidificare il comparto endosomiale e una più lenta

degradazione degli antigeni, favorendo la loro presentazione nel contesto delle molecole di istocompatibilità di classe I. Tali proprietà funzionali delle IFN-DC rivelano alcuni importanti meccanismi alla base della capacità particolarmente spiccata di mediare i fenomeni di cross-presentazione e *cross-priming*, precedentemente dimostrata.

- 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 vaccini basati su IFN-DC di evocare una risposta immune cellulare verso la proteina E7 di HPV 16. IFN-DC pulsate con proteina E7, antigene virale espresso dalla maggior parte dei tumori della cervice uterina e in lesioni di alto grado, o VLP-E7 (*Virus-Like Particles* recanti la proteina E7) sono state utilizzate *in vitro* e nel modello chimerico hu-PBL-SCID per il *priming* di linfociti T autologhi derivati da donatori sani. I risultati ottenuti hanno mostrato che le IFN-DC sono in grado di indurre ed espandere linfociti specifici di tipo Th-1, produttori IFN-gamma. Particolarmente efficiente si è dimostrato il vaccino VLP-E7 che, a parità di quantità totale di proteina, ha indotto risposte totalmente paragonabili a quelle ottenute con la proteina E7 solubile, nonostante le quantità ridottissime dell'antigene associato alle VLP.
 - Utilizzo di IFN-DC come adiuvanti cellulari nella immunizzazione contro la proteina idiopatica VK3-20, associata a linfomi e leucemie a cellule B. Tali studi sono stati effettuati sia *in vitro* che *in vivo* nel modello chimerico hu-PBL-SCID. I risultati hanno evidenziato una efficiente risposta CD8 e una risposta CD4 prevalentemente di tipo Th-1, dimostrando la capacità della VK3-20 di indurre una buona risposta immune di tipo cellulare, particolarmente se coniugata con la KLH. Nel modello hu-PBL-SCID, si è potuto osservare come topi SCID, ricostituiti con PBL HLA-A2+ e immunizzati con IFN-DC caricate con VK320-KLH siano parzialmente protetti dallo sviluppo di tumori indotti dall'inoculo sottocutaneo di una linea cellulare di linfoma umano HLA-A2+.
- 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* (Mtb) e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB), in collaborazione con l'Università Cattolica di 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, *LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH*, Braunschweig, Germania, Dipartimento MIPI, *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 (in collaborazione con il Dipartimento MIPI);
 - ruolo delle DC nel modello allergenico con CupA-1, in collaborazione con il Dipartimento MIPI, ISS.

- Studi preclinici per la valutazione del ruolo del *cancer testis antigen* BORIS e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali
 - 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;
 - messa a punto di un modello cellulare di carcinoma mammario *in vitro* per lo studio della modulazione del recettore CXCR4 in seguito ad infezioni virali.
- Progetti afferenti al Laboratorio di Ricerca dei *Microarray* (LaRiM)
 - completamento del progetto *New therapeutics selective for TNF receptor subtypes and humanized animal models*;
 - 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 con il Dipartimento di SPVSA);
 - 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 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 ad agosto, ha avuto esito favorevole. Sono state rilevate ancora alcune deviazioni la cui risoluzione è stata completata entro il mese di dicembre. La documentazione comprovante la risoluzione delle deviazioni è stata inviata all'AIFA che ha espresso parere favorevole alla concessione dell'autorizzazione alla produzione di prodotti per terapie cellulari.

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

Nel corso del 2010 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 2010 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 del virus di *Epstein-Barr* (EBV) nella eziopatogenesi della SM attraverso un'analisi integrata 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 da *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* hanno permesso di isolare cinque nuove proteine quali putativi interattori di MLC1. L'interazione di MLC1 con una delle nuove proteine, la subunità beta1 dell'enzima Na, K-ATPasi, 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. Questi studi hanno portato ad identificare il coinvolgimento di MLC1 nei processi astrocitari che regolano gli scambi ionici e il volume cellulare. Nell'ambito del nuovo progetto finanziato dall'associazione ELA per il biennio 2010-2012 (titolo del progetto: *Development of trafficking based therapeutic strategies to restore MLC1 membrane expression in MLC affected patients*) è proseguito inoltre lo studio avviato lo scorso anno in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma e mirato ad 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. I risultati ottenuti hanno indicato che cellule derivate dal sangue di pazienti con MLC rappresentano 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, ma delocalizzata (non più espressa a livello della membrana plasmatica) nei macrofagi prelevati da pazienti affetti da MLC. È stato inoltre evidenziato che mutazioni in MLC1 alterano le proprietà di adesione, attivazione e regolazione degli scambi osmotici e del volume cellulare dei macrofagi in modo simile a quanto osservato in linee astrocitarie, umane overesprimenti mutazioni di MLC1, confermando la validità del modello patologico studiato.

- Ex art. 56 L 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 2010, sono stati caratterizzati tessuti cerebrali da pazienti con sclerosi multipla e sono stati studiati diversi aspetti del danno neuronale e gliale nella corteccia cerebrale.
- 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. Sono stati caratterizzati blocchi cerebrali da due diversi pazienti e sono state riscontrate delle interessanti correlazioni tra immagini ottenute alla risonanza magnetica, attivazione immunitaria nelle meningi e nella corteccia cerebrale e presenza di lesioni corticali.
- *EU COST Action Neurinfnet "Inflammation in Brain Disease"*. Si è contribuito alle attività di questa COST Action in qualità di vice-coordinatore del *management committee* e di leader del *Workgroup "Triggers"* promuovendo l'organizzazione di incontri e iniziative didattiche a livello europeo.
- 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 del virus di Epstein-Barr 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’ambito di questo progetto, il Reparto ha svolto uno studio teso a caratterizzare la componente B-cellulare e l’espressione di marcatori dell’infezione con EBV nel *liquor* di pazienti con SM e di controllo; i campioni di *liquor* sono stati raccolti nei Dipartimenti di Neurologia dell’Università di Firenze e dell’Ospedale S. Andrea di Roma.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L’attività di ricerca è stata diretta all’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 con un’incidenza in Italia di 1:2.036 nati vivi, è stata focalizzata alla stima del rischio di forme permanenti di IC nei neonati pretermine e di basso peso alla nascita. Infatti, la frequenza di questo segmento di popolazione neonatale è aumentata sensibilmente nel corso degli ultimi anni, grazie ai progressi della medicina neonatale che ha consentito di aumentare la sopravvivenza di questi neonati. Inoltre, sebbene sia stato ormai dimostrato un aumentato rischio di forme transitorie di questa patologia nei pretermine e nei nati con basso peso alla nascita, nessuna informazione è disponibile sul rischio di forme permanenti di IC in questi neonati. Per tale motivo, e anche in considerazione del fatto che il basso peso alla nascita rimane a tutt’oggi la principale causa di morbidità nella prima infanzia, è stata condotta un’analisi utilizzando i dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, che raccoglie informazioni cliniche relative ai nuovi casi di IC nel nostro Paese e il cui coordinamento è inserito nelle attività di questo Reparto. I risultati della ricerca hanno evidenziato una frequenza di neonati pretermine nella popolazione di ipotiroidei congeniti significativamente aumentata rispetto alla popolazione italiana (15% vs 6,5%, $P < 0,01$), contribuendo quindi ad una migliore caratterizzazione della morbidità in questi neonati. È stato infatti stimato un rischio di IC permanente quattro volte superiore nei neonati *very preterm* (≤ 32 settimane gestazionali) e circa due volte più elevato nei neonati *preterm* (33-36 settimane gestazionali) rispetto ai nati a termine (37-42 settimane gestazionali). Anche per ciò che riguarda il basso peso alla nascita, è stato stimato un rischio di forme permanenti di IC quattro volte superiore nei neonati *very low birth weight* (< 1.500 g) e circa due volte più elevato nei neonati *low birth weight* (1.500-2.499 g) rispetto ai nati con adeguato peso alla nascita (2.500-3.299 g). I risultati di questo studio evidenziano quindi, la necessità di verificare l’efficienza delle procedure di screening neonatale per l’IC rivolte a questo segmento di neonati ad alto rischio di morbidità, affinché la diagnosi precoce e

l'istituzione tempestiva della terapia sostitutiva garantisce loro un'ottimale qualità della vita.

Nell'ambito della linea di ricerca relativa agli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione ad "Interferenti Endocrini", è proseguito lo studio di tipo epidemiologico finalizzato alla valutazione, del possibile ruolo dell'esposizione a pesticidi nell'eziologia delle patologie tiroidee. In particolare, si è conclusa un'ampia indagine epidemiologica condotta sulla popolazione del Comune di Maddaloni, area della provincia di Caserta caratterizzata da attività agricole intensive, al fine di stimare il rischio di patologia tiroidea associato alla residenza rurale, rispetto a quella urbana, e all'attività agricola rispetto alle altre attività professionali. Sono stati analizzati i dati demografici e clinici relativi a 10.789 soggetti adulti contenuti negli archivi elettronici di otto MMG attivi sul territorio comunale. I risultati ottenuti hanno messo in evidenza che la residenza rurale, indipendentemente dall'attività professionale svolta, è associata ad un più elevato rischio di gozzo eutiroideo (la più frequente manifestazione della esposizione alla carenza nutrizionale di iodio) mentre l'attività agricola, indipendentemente dal tipo di residenza, si associa ad un rischio di ipotiroidismo due volte superiore alle altre attività professionali, suggerendo un possibile ruolo dell'esposizione a pesticidi nell'insorgenza della patologia. Queste osservazioni epidemiologiche sono state supportate dal successivo studio analitico condotto nello stesso Comune su un campione rappresentativo di agricoltori e di soggetti della popolazione generale, sui quali sono stati determinati marcatori di esposizione (metaboliti urinari di pesticidi organofosforici ed etilenbisditiocarbamati) e di effetto sulla tiroide (eco tiroidea e profilo biochimico). I risultati ottenuti hanno confermato che esiste una relazione significativa tra esposizione professionale, soprattutto ad organofosforici, ed effetti tireostatici evidenziati da alta frequenza di iperplasia tiroidea e da una correlazione negativa tra dose di esposizione (alkilfosfati urinari) e ormoni tiroidei.

– Complicanze del diabete

L'attività di ricerca nel campo delle complicanze del diabete è focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici alla base del danno retinico diabetico mediante l'utilizzo di modelli sperimentali *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo* esposti a condizioni che simulano il *milieu* diabetico.

Nel dettaglio, questi studi hanno evidenziato, a livello retinico, alterazioni di specifiche molecole di segnale correlate al sistema renina-angiotensina, attivazione della componente gliale e di segnali di sopravvivenza neuronale, in condizioni che simulano l'esposizione acuta ad elevate concentrazioni di glucosio.

Per riprodurre una esposizione prolungata al *milieu* diabetico, sono stati esaminati i prodotti avanzati della glicazione non enzimatica (AGE), che rappresentano una delle alterazioni metaboliche correlate all'eccesso di glucosio. È stata messa a punto una metodica, applicabile nella pratica clinica, di valutazione dei livelli di questi prodotti che ha evidenziato come i livelli di AGE, determinati in base all'emissione di fluorescenza specifica, sono presenti nei modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* che riproducono l'esposizione a lungo termine ad alti livelli di glucosio e nel siero umano. In particolare, nei pazienti diabetici tipo 1 con retinopatia gli AGE fluorescenti circolanti correlano con il grado di controllo metabolico, suggerendone una possibile applicazione come *marker* specifico di danno retinico legato all'iperglicemia.

Un altro sistema coinvolto nella patogenesi delle complicanze del diabete è rappresentato dai *Toll-Like Receptors* (TLR) che sarebbero coinvolti nell'attivazione del sistema infiammatorio che sembra avere un ruolo nel danno vascolare diabetico. Questi studi, in collaborazione con il *Medical College of Georgia* (GA-USA), 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*, anche a livello della componente neuro gliale.

Sono, infine, in corso studi che valutano il ruolo del *Pigmented-Epithelial Derived Factor* (PEDF) nella patogenesi del danno retinico diabetico, in collaborazione con il Reparto di Neurobiologia Molecolare del Dipartimento di BCN. Risultati preliminari ottenuti in modelli sperimentali tissutali e cellulari mostrano la capacità del PEDF di ridurre l'attivazione gliale indotta dal milieu diabetico.

In collaborazione con il CNEPS – Reparto di Farmacoepidemiologia, è in corso la partecipazione al 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. Nel 2010 sono state aggiornate le Raccomandazioni cliniche pubblicate nel 2008, attualmente in corso di stampa. È stata organizzata la IV edizione del Congresso “Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza” che si è tenuto presso l'ISS il 18-19 febbraio 2010.

Inoltre è in corso uno studio che si propone di valutare incidenza e prevalenza del diabete tipo 1 nella Regione Lazio. Risultati preliminari hanno dimostrato che la prevalenza di diabete di tipo I fra i ragazzi di età 0-14 anni della Regione Lazio è in costante aumento, mentre l'incidenza risulta abbastanza stabile.

– Attività istituzionale

Per ciò che riguarda l'attività istituzionale svolta nel Reparto, è proseguita l'attività di controllo nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI).

In particolare, i dati raccolti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione dei dati relativi ai bambini affetti da IC identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese, fanno riferimento a circa 4.200 bambini affetti da forme permanenti di IC con i seguenti tipi di diagnosi: 40% ectopia, 26% agenesia, 34% ghiandola in sede (21% ghiandola normale, 5% ipoplasia, 8% iperplasia). Per ciò che riguarda i tempi di intervento terapeutico, i dati del Registro hanno rilevato una differenza nei tempi di istituzione della terapia tra Nord, Centro e Sud Italia, con tempi più brevi al Nord rispetto al Sud. In considerazione del fatto che la precocità dell'intervento terapeutico annulla virtualmente il rischio di sequele neuropsichiche anche minori, i risultati ottenuti dall'attività di sorveglianza hanno evidenziato la necessità di ottimizzare le procedure di screening, di conferma diagnostica e di presa in carico del paziente con IC, al fine di garantire un eguale diritto alla salute sull'intero territorio nazionale. È stata, inoltre, effettuata un'analisi preliminare sui dati di rivalutazione diagnostica pervenuti al Registro. L'analisi dei dati relativi al periodo 1987-2005 ha rilevato che sono stati rivalutati, dopo sospensione della terapia all'età di 2-3 anni, il 9,5% dei bambini con IC notificati al Registro. Di questi solo una quota minore (28,5%) è risultata affetta da forme transitorie di IC. Quando la stessa analisi è stata limitata al più recente periodo 2000-2005, è stato osservato che la frequenza di rivalutazioni complessivamente è scesa al 4,7%, con un notevole aumento delle diagnosi di ipotiroidismo transitorio (67,1%), suggerendo che negli ultimi anni è stata attuata una più accurata e mirata rivalutazione diagnostica nei bambini con IC. Tuttavia, a fronte di un miglioramento delle procedure di rivalutazione osservato globalmente, è stata rilevata una grande variabilità interregionale per ciò che riguarda il numero di rivalutazioni effettuate. Anche questa osservazione, aggiunta alle differenze che ancora permangono sul territorio in termini di diagnosi e cura

dei bambini con IC, testimonia la necessità di attuare un processo di armonizzazione del programma di screening per l'IC nella sua interezza.

Per quanto concerne il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, nel 2010 è stata completata la progettazione della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo e sono stati attivati 24 accessi riservati alla sua compilazione. È stata nominata la commissione, prevista dalla normativa vigente, per l'autorizzazione al trattamento nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age*, che ha analizzato, nel 2010, 21 casi.

È in corso anche la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma, UO italiana del progetto europeo SAGhE (*Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*) che, sulla base dei criteri di inclusione previsti dal progetto, ha condotto all'identificazione di circa 4.000 soggetti su cui verranno effettuate le analisi previste.

Relativamente alle attività di monitoraggio dell'OSNAMI, che rappresenta la struttura epidemiologica mediante la quale viene effettuata la sorveglianza su scala nazionale del programma di prevenzione dei disordini da carenza iodica, i dati disponibili indicano che, a cinque anni dalla sua introduzione, il programma nazionale di iodoprofilassi necessita ancora 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. Infatti, sebbene si sia rilevato un *trend* in aumento delle vendite di sale iodato rispetto al sale non iodato (35% nel 2007; 39% nel 2009), si tratta ancora di frequenze lontane da quel 90% di vendita indicato dalla WHO come target da raggiungere perché il programma di iodoprofilassi abbia successo. A fronte di un ridotto incremento nelle vendite di sale iodato tuttavia, la valutazione del contenuto di iodio nel sale commercializzato ha messo in evidenza che circa il 95% dei campioni finora esaminati è conforme alle specifiche prescritte dalla legge (iodio compreso tra 24 e 42 mg/kg di sale). Per ciò che riguarda la valutazione dell'efficacia della iodoprofilassi, grazie alla collaborazione dei Centri di Screening di tre Regioni pilota, Lombardia, Marche e Calabria, è stato possibile analizzare i dati relativi all'ormone tireostimolante (*Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) neonatale, quale marcatore biologico sensibile per il monitoraggio dello stato di iodocarenza della popolazione neonatale rappresentativa di una determinata area geografica. Le elaborazioni effettuate hanno consentito di verificare che lo stato di iodocarenza rilevato in Lombardia, Marche e in Calabria, risulta praticamente invariato nel 2008 e nel 2009 rispetto al 2004, nonostante l'introduzione del programma di iodoprofilassi. Infine, in collaborazione con l'Osservatorio Medicinali dell'ISS, è stato possibile monitorare, per gli anni dal 2005 al 2009, l'andamento delle prescrizioni di metimazolo (farmaco anti-tiroideo) in Italia, al fine di verificare eventuali effetti avversi nella popolazione conseguenti all'uso generalizzato di sale iodato. Come atteso, l'analisi non ha rilevato alcuna variazione significativa in termini di "pezzi venduti/1000 abitanti" negli anni successivi all'introduzione della iodoprofilassi, dimostrando l'assenza di un aumento di nuovi casi di ipertiroidismo in Italia.

In seguito al mandato che l'ISS ha ricevuto dal Ministro della Salute, è iniziata l'attività di realizzazione del Nodo nazionale relativo all'Infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*). Tale attività ha previsto la nomina di un Comitato consultivo cui partecipano le altre strutture nazionali competenti o coinvolte in tale tipo di ricerca.

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività di ricerca durante l'anno 2010 si è concentrata su:

- Malattie neurodegenerative
 - Con lo scopo di identificare il complesso della DNA-PK, una serina/treonina chinasi essenziale per il riparo delle rotture a doppio filamento del DNA, come possibile marcatore periferico della malattia di Alzheimer (AD) abbiamo completato il reclutamento dei pazienti AD e relativi soggetti di controllo e analizzato i livelli di RNA messaggero (mRNA) e proteici delle subunità del complesso nelle cellule PBMC purificate dal sangue. Lo studio ha evidenziato come, nonostante l'ampliamento del numero di campioni analizzati rispetto alla prima fase del progetto, i livelli di mRNA e i livelli proteici della subunità catalitica DNA-PKcs presentano una elevata variabilità sia per quanto riguarda il gruppo di pazienti AD che il gruppo di controllo. Tale variabilità osservata sia nella frazione nucleare che in quella citoplasmatica, non consente di stabilire una differenza significativa dei livelli di tale proteina tra i due gruppi sperimentali. Abbiamo inoltre valutato la possibilità di una modificazione della compartimentalizzazione cellulare della proteina nei pazienti AD rispetto ai soggetti di controllo. Il confronto dei livelli proteici della DNA-PKcs nei due compartimenti (nucleare e citoplasmatico) non ha mostrato differenze significative della sua localizzazione subcellulare nelle cellule PBMC provenienti dai pazienti AD. Al contrario l'analisi dei livelli di mRNA e dei livelli proteici delle subunità regolatorie del complesso della DNA-PK (Ku70 e Ku86), ha mostrato una riduzione significativa dei livelli nucleari dell'eterodimero Ku70/Ku86 in circa il 40% dei casi AD valutati.
Questi risultati indicano che le proteine regolatorie del complesso della DNA-PK Ku70/Ku86 potrebbero effettivamente rappresentare dei nuovi marcatori periferici di AD e suggeriscono che la compromissione del sistema di riparazione delle rotture a doppio filamento di DNA (*Double Strand Break*, DSB) in AD potrebbe riguardare non solo il sistema nervoso centrale ma anche i sistemi periferici come il sangue.
 - Al fine di approfondire il ruolo del complesso della DNA-PK nella malattia di Alzheimer abbiamo analizzato gli effetti di dosi subletali di beta-amiloide (Ab) sulla funzionalità del complesso. I nostri risultati indicano che l'Abeta 25-35, nella sua forma aggregata, è in grado di inibire l'attività chinasi della DNA-PK e quindi il sistema di riparo della *non-homologous end joining* (NHEJ) in cellule PC12 post-mitotiche, inducendone la morte cellulare per apoptosi. L'inibizione dell'attività chinasi è associata alla generazione di *Reactive Oxygen Species* (ROS) e alla diminuzione dei livelli proteici della subunità catalitica del complesso (DNA-PKcs) e può essere ripristinata mediante trattamento con antiossidanti. Un altro dato ottenuto è che l'Abeta 25-35 e la forma oligomerica dell'Abeta 1-42 inibiscono direttamente l'attività chinasi della DNA-PK in un sistema *cell-free*, evidenziando l'interazione diretta tra le due molecole almeno *in vitro*. L'insieme di questi risultati suggerisce che l'Abeta interferisce con il processo di NHEJ mediato dalla DNA-PK, contribuendo all'accumulo di DSB e potenzialmente alla conseguente morte neuronale osservata nei pazienti AD. La vulnerabilità delle cellule trattate con Ab ad uno stimolo ossidativo altrimenti non letale, indica inoltre come la DNA-PK possa rivestire un ruolo antiapoptotico e come l'interferenza con questa sua attività possa contribuire ulteriormente al processo di neurodegenerazione in AD.
 - Sono proseguiti gli studi mirati alla definizione degli effetti delle infezioni da HSV-1 sul clivaggio della proteina precursore dell'amiloide APP. Risultati ottenuti in

precedenza in collaborazione con il gruppo di ricerca del Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive della Sapienza di Roma avevano mostrato il coinvolgimento diretto di HSV-1 nel processo che porta al processamento di APP e alla produzione del peptide beta amiloide (Abeta), che, come è noto, gioca un ruolo chiave nella patogenesi di AD. Un'analisi più dettagliata ha permesso di chiarire come in cellule di neuroblastoma SH-SY5Y e in colture primarie di neuroni corticali di ratto il virus erpetico induca un processamento multiplo di APP cui segue la formazione e accumulo intra- ed extra-neuronale di diverse specie con un alto potenziale neurotossico, tra i quali frammenti di APP (APP-Fs) che contengono parte della sequenza di Abeta, frammenti carbossil terminali di APP, che traslocano nel nucleo delle cellule infettate, Abeta40 e Abeta42 sia in forma monomerica che oligomerica. Il processamento di APP indotto da HSV-1 è mediato principalmente dagli enzimi cellulari coinvolti nel clivaggio amiloidogenico di APP, quali beta, gamma- secretasi e caspasi. Alla luce di questi risultati è ragionevole ipotizzare che l'esposizione cronica e persistente a HSV-1, come quella che si realizza a seguito di numerose recidive nel corso della vita, possa contribuire all'insorgenza di fenomeni neurodegenerativi in età avanzata ed essere pertanto considerata un fattore di rischio per patologie come AD.

- In collaborazione con il Dipartimento FARM e il Dipartimento AMPP sono in corso esperimenti per valutare se i segnali mediati dalla fosforilazione in tirosina e i livelli di glutatione (GSH) endogeno siano modificati in seguito a trattamenti con ossidanti in diverse aree cerebrali ottenute da topi sovraespressanti hMTH1, un enzima capace di impedire l'incorporazione di precursori ossidati a livello del DNA. I topi hMTH1 mostrano una ridotta vulnerabilità all'effetto di trattamenti con diversi ossidanti che mimano alcune patologie neurodegenerative. I risultati ottenuti evidenziano una consistente protezione dallo stress ossidativo nelle diverse aree cerebrali esaminate suggerendo un ruolo protettivo di hMTH1 nei confronti del danno ossidativo.
- In collaborazione con il Reparto di Clinica, diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale del Dipartimento BCN sono stati condotti studi sull'attività delle MAPK (ERK1/2) in cellule di neuroblastoma (SK-N-BE) mantenute in condizioni ipossiche per 24/48h. L'ipossia induce un aumento dell'attività delle ERK1/2 e media l'espressione di Progranulina, fattore protettivo nelle demenze frontotemporali.
- È proseguito lo studio sulle componenti neurogliali in modelli sperimentali di Retinopatia Diabetica (RD). A questo scopo sono stati utilizzati: espianti retinici (collaborazione con il Reparto di Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare del Dipartimento BCN), colture primarie di retina di ratto miste (neuroni/glia) e colture pure di glia di Muller. Inoltre sono state studiate linee stabilizzate di glia di ratto (LH Muller) e di glia umana (MIO-M1). I modelli sono stati mantenuti in condizioni di normale glucosio od esposti a condizioni di *milieu* diabetico. È stato utilizzato anche un modello *in vivo* di RD, in cui il diabete è stato indotto mediante streptozotocina (collaborazione con il Reparto di Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare del Dipartimento BCN). I risultati indicano un'attivazione gliale indotta dal *milieu* diabetico, evidenziata da un aumento di S-100 e di proteina acida glia fibrillare (*Glial Fibrillary Acidic Protein*, GFAP). Nelle colture primarie miste e pure gliali si osserva anche una diminuzione del trasportatore del glutammato *Excitatory Amino Acid Transporter-1* (EAAT1) a livello gliale e l'attivazione delle MAPK (ERK1/2). I dati ottenuti nei ratti diabetici confermano nella retina un'attivazione gliale nelle fasi precoci del diabete, ma non in fasi successive, confermando i risultati ottenuti nei modelli *in vitro*. Sull'attivazione gliale indotta dal

milieu diabetico è stato analizzato l'effetto del *Pigment Epithelium-Derived Factor* (PEDF), citochina con attività antiangiogeniche, antiinfiammatorie, antiossidanti e neuroprotettive. Nei diversi modelli utilizzati i risultati ottenuti indicano che il PEDF riduce in maniera dose-dipendente sia l'attivazione gliale, sia l'attivazione di ERK1/2, indotte dal *milieu* diabetico. Il PEDF potrebbe quindi contrastare l'attivazione gliale attraverso l'inibizione della fosforilazione di ERK1/2.

– 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. Avendo dimostrato che la riduzione dell'induzione/mantenimento della *Long Term Potentiation* (LTP), studiata nella regione CA1 di fettine di ippocampo di topi NPC^{-/-}, non è associata ad una diminuzione dei livelli proteici dei recettori NMDA, AMPA e kainato, abbiamo effettuato lo studio dei *pathway* intracellulari a valle di tali recettori. L'analisi dei livelli di fosforilazione delle chinasi CaMKII e MAP/Erk, effettuata su estratti proteici derivanti dalla regione CA1 di fettine di ippocampo sottoposte a stimolazione tetanica per vari tempi, ha mostrato una riduzione sostanziale di tali livelli nei topi NPC^{-/-} rispetto ai topi di controllo. Questo risultato potrebbe costituire uno dei meccanismi responsabili dell'alterazione della plasticità sinaptica osservata nei topi NPC^{-/-}. Abbiamo inoltre documentato l'aumento della trasmissione sinaptica glutammatergica nella regione CA1 di fettine di ippocampo di topi NPC^{-/-}, rispetto ai topi di controllo, probabilmente responsabile dell'ipereccitabilità osservata nei neuroni piramidali ippocampali. Questa osservazione potrebbe spiegare l'insorgenza delle scariche epilettiche che rappresenta uno dei sintomi neurologici principali nel modello animale così come nei pazienti.
- Sono proseguiti gli studi sulla SLA, una malattia progressiva ad esito fatale in cui la neurodegenerazione interessa prevalentemente i motoneuroni del midollo spinale e della corteccia cerebrale. Come modello di studio è stato utilizzato il ceppo transgenico SOD1/G93A che esprime la Cu/Zn Superossido Dismutasi 1 umana (SOD1) mutata nella posizione 93, 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 presintomatica o avanzata, in cui è stata misurata l'attività enzimatica delle chinasi in tirosina della famiglia di src e l'attività delle fosfatasi in tirosina. Questi enzimi, oltre ad essere coinvolti nella funzionalità recettoriale glutammatergica (NMDA, AMPA) e nella regolazione delle interazioni tra proteine associate ai recettori per gli amminoacidi eccitatori alle densità postsinaptiche, sono bersagli molecolari di ROS e RNS. I nostri risultati indicano una correlazione tra stress ossidativo e attivazione di meccanismi eccitotossici.
- In collaborazione con il Reparto di Malattie infettive e demielinizzanti del sistema nervoso del Dipartimento BCN proseguito lo studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina coinvolta nella patogenesi della Megalencefalia-Leucodistrofia Cistica (MLC), una malattia genetica rara caratterizzata da deterioramento mentale. Nel corso degli anni precedenti, utilizzando il sistema del doppio ibrido nel lievito e il dominio amino-terminale di MLC1, avevamo identificato diverse proteine partner di MLC1, tra cui la subunitàβ1 della Na/K ATPasi. Nel 2010, sia negli astrociti che nel cervello di ratto abbiamo isolato MLC1 e l'intero enzima Na/K ATPasi in un

- complesso multiproteico che comprende anche Kir4.1, sintrofina e distrobrevina. I dati ottenuti suggeriscono che, attraverso la sua interazione con la Na/K ATPasi, MLC1 è coinvolta nel controllo delle condizioni osmotiche intracellulari e nella regolazione del volume degli astrociti, aprendo nuove prospettive per la comprensione dei meccanismi patogenetici della MLC.
- In collaborazione con il Dipartimento EOMM è in corso uno studio su SHOC2, un gene coinvolto nella patogenesi della Sindrome di Noonan, una malattia genetica rara con caratteristiche cliniche che comprendono ritardo mentale in un terzo dei pazienti. 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 SHOC2.
 - In collaborazione con il CNMR è iniziato uno studio su CDKL5 (*cyclin-dependent kinase-like 5*) per chiarire il suo ruolo nella sindrome di Rett, una malattia genetica rara associata a ritardo mentale grave.
- Cellule staminali e studi sul differenziamento neuronale
- Sono proseguiti gli studi volti ad identificare i meccanismi responsabili della riduzione della crescita e delle proprietà tumorigeniche delle cellule staminali tumorali di colon carcinoma in seguito alla riduzione dei livelli di espressione della Tbeta4. In particolare, attraverso studi di gene *array*, abbiamo evidenziato che la perdita di attività tumorigenica legata alla riduzione della Tbeta4 è accompagnata da un aumento significativo della fosfatasi PTEN e una concomitante riduzione della chinasi legata all'Integrina (ILK) che si traducono in una complessiva riduzione dell'attivazione della protein chinasi B (AKT). In aggiunta, abbiamo dimostrato che la sovraespressione di una forma attiva di Akt è in grado di ristabilire le proprietà tumorigeniche delle cellule staminali tumorali di colon alterate in seguito al targeting della Tbeta4. Nel complesso, questi studi hanno evidenziato come la Tbeta4 impieghi la via di segnale di AKT come principale mediatore in grado di alterare le proprietà tumorigeniche delle cellule staminali tumorali di colon.
 - È proseguito lo studio dell'interazione tra beta-distrobrevina, una componente del complesso associato alla distrofina (DPC) nel sistema nervoso, e alcune proteine HMG (BRAF35 e iBRAF). Nel corso del 2010 abbiamo dimostrato che la beta-distrobrevina interagisce direttamente con BRAF35 e iBRAF, e suggerito che alcuni componenti del DPC potrebbero essere coinvolti nei processi epigenetici che regolano l'espressione genica. I dati ottenuti aprono nuove prospettive nella comprensione dei meccanismi molecolari alla base del coinvolgimento neuronale nei pazienti distrofici.
 - Allo scopo di chiarire il ruolo della beta-distrobrevina nel differenziamento neuronale abbiamo iniziato uno studio sull'espressione della beta-distrobrevina e delle proteine HMG in neuroni primari di corteccia e ippocampo a diversi giorni di differenziamento *in vitro*.
 - In collaborazione con il Dipartimento EOMM e sulla base del ruolo ipotizzato per la beta-distrobrevina nella regolazione dell'espressione genica, abbiamo incominciato a studiare sia il ruolo dell'ipossia nel differenziamento neuronale sia la regolazione del gene della b-distrobrevina (DTNB) tramite miR-143, unico microRNA descritto per questo gene. Condizioni di ossigenazione ridotta inducono le cellule staminali neuronali a rimanere quiescenti, mentre condizioni di ipossia leggera ne favoriscono la proliferazione e differenziazione. Nel corso del 2010 abbiamo identificato un possibile sito di legame di HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*) sul promotore del gene della beta-distrobrevina (DTNB) e analizzato l'espressione della beta-distrobrevina e di HIF-1A, HIF-2A e HIF-3A in un modello di cellule neuronali (NTera-2). I risultati ottenuti

suggeriscono che il gene DTNB sia regolato dall'attivazione di HIF-1A, e quindi dallo stato di ossigenazione del tessuto.

– Altri studi

- Sono proseguiti gli studi volti ad identificare il ruolo svolto dalle infezioni del virus *Herpes Simplex* di tipo 1 (HSV-1) nella compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA nei neuroni. Diverse evidenze sperimentali suggeriscono infatti che HSV-1 è in grado di inattivare in cellule epiteliali alcuni componenti del meccanismo di riparazione dei DSB mediante NHEJ, ma non è ancora stato chiarito l'effetto dell'infezione erpetica sui meccanismi di riparazione del DNA che operano nei neuroni. Risultati preliminari del nostro gruppo di ricerca avevano dimostrato che l'infezione da HSV-1 induce in colture primarie di neuroni corticali l'accumulo di gammaH2AX, noto marcatore del danno al DNA, nel nucleo delle cellule infettate rispetto a quelle di controllo. Per confermare la presenza di DSB sulla cromatina neuronale ed escludere la possibilità di interferenze dovute a rotture del DNA virale, abbiamo monitorato la localizzazione di gammaH2AX rispetto ai compartimenti replicativi che il virus forma nei nuclei della cellula ospite per replicare il proprio genoma. A tal fine, abbiamo analizzato in immunofluorescenza i neuroni infettati da HSV-1 marcati con anticorpi diretti contro gammaH2AX e ICP8, una proteina virale che, legandosi ai singoli filamenti del DNA virale, è considerata un marcatore dei compartimenti replicati di HSV-1. I risultati ottenuti mostrano che la colorazione del gH2AX non colocalizza con i compartimenti replicativi "maturi" che si formano con il procedere dell'infezione. La formazione di *foci* di gH2AX sembra dipendere dall'efficienza dell'infezione virale, così come la formazione di compartimenti replicativi virali maturi. In accordo con questo risultato, i livelli proteici della subunità catalitica del complesso della DNA-PK (DNA-PKcs), principale componente della NHEJ, risultano ridotti nei neuroni infettati produttivamente da HSV-1 rispetto alle cellule di controllo, mentre sembrano invariati quando l'infezione erpetica risulta più blanda. Questi risultati suggeriscono che, in analogia con quanto riportato per altri tipi cellulari, un'efficiente infezione da HSV-1 può indurre la degradazione della DNA-PKcs anche nei neuroni, cui consegue un'alterazione del meccanismo della NHEJ e un accumulo di DSB.
- Sono proseguiti gli studi sul ruolo delle modifiche indotte dal perossinitrito (potente ossidante prodotto dalla reazione tra ossido nitrico e superossido) a carico delle tirosine (Y250, Y263 e Y273) nel dominio C-terminale della sinaptofisina (SYP), identificate mediante spettrometria di massa (MALDI-TOF). A tale scopo sono stati condotti saggi *in vitro* di attività chinasi utilizzando peptidi contenenti le tirosine fosforilate (Y263 e Y273) o la tirosina nitrata (Y250) in presenza di src e di un substrato esogeno. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il peptide contenente la Y273 fosforilata induce un aumento della attività src maggiore rispetto alla Y263. Saggi di *pull-down* effettuati su estratti di sinaptosomi hanno confermato la maggiore interazione della Y273 verso le chinasi src e lyn. Per verificare la presenza di interazioni tra la SYP e le proteine che regolano il rilascio e la fusione delle vescicole sinaptiche sono state effettuate co-immunoprecipitazioni da sinaptosomi trattati con il perossinitrito a diverse concentrazioni. I risultati ottenuti dimostrano che il complesso tra la SYP e la VAMP2 aumenta in maniera dose-dipendente suggerendo un ruolo dello stress ossidativo nella modulazione delle proteine coinvolte nel rilascio di neurotrasmettitori alla terminazione sinaptica.
- In collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie, Agroindustria e Protezione della salute, ENEA Casaccia, Roma è stato completato lo studio sull'effetto *bystander*

indotto da radiazioni ionizzanti su una linea cellulare di cheratinociti e mediato dalle condizioni di coltura delle cellule. In particolare sono stati valutati parametri relativi alla sopravvivenza e ai danni al DNA in varie condizioni di esposizione.

- In collaborazione con il Dipartimento FARM, è stato completato lo studio sull'attività del farmaco antiretrovirale Abacavir come inibitore della crescita, invasione e migrazione, su linee cellulari di tumore della prostata.
- In collaborazione con il Dipartimento FARM sono in corso esperimenti per studiare il contributo della fosfatasi STEP61 e delle chinasi della famiglia di src nella modulazione della trasmissione glutammatergica in fettine corticostriatali di topo trattate con cocaina in presenza di antagonisti del recettore A2A. Gli stessi esperimenti sono stati effettuati anche su topi KO del recettore A2A. I risultati finora ottenuti suggeriscono un ruolo della fosfatasi nella risposta intracellulare mediata dalla cocaina dipendente dal recettore A2A nelle aree corticostriatali utilizzate.
- In collaborazione con il CNMR, è in corso uno studio sull'espressione della disbindina, una proteina partner della distrobrevina ritenuta un fattore di suscettibilità alla schizofrenia, nella retina: anomalie nelle funzioni retiniche sono state infatti descritte in pazienti schizofrenici. I nostri risultati rivelano che l'espressione di isoforme diverse della disbindina nella retina è regolata durante la maturazione post-natale, e che la disbindina è espressa nelle cellule gliali di Muller.
- È proseguito lo studio sulla tossicità della proteina amiloide calcitonina con lo scopo in particolare di caratterizzare gli aggregati ottenuti. Gli aggregati sono stati frazionati mediante *Size Exclusion Chromatography*; le diverse frazioni sono state caratterizzate mediante spettroscopia di dicroismo circolare per studiare la conformazione secondaria e mediante microscopio elettronico a trasmissione (*Transmission Electron Microscopy*, TEM) in contrasto negativo per lo studio della morfologia degli aggregati. Alcune frazioni sono state poi testate per valutarne la citotossicità e la capacità di indurre apoptosi su colture primarie di neuroni ippocampali a 14 DIV; inoltre è stata valutata la capacità di indurre l'ingresso di calcio mediante la tecnica del Fura-2. Una frazione in particolare, ottenuta dall'aggregazione di calcitonina disciolta in tampone fosfato, contenente prevalentemente strutture globulari di circa 20 nm, ha dimostrato effetto neurotossico.

Reparto Neurologia sperimentale

Attività di ricerca anno 2010:

- 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: nell'ambito degli studi sul ruolo dei recettori P₂Y nei meccanismi di attivazione microgliale abbiamo dimostrato che i due sottotipi P₂Y1 e P₂Y12 sono entrambi associati ad un fenotipo di "attivazione alternativa", o di tipo M2, caratterizzato da capacità migratoria e dall'espressione di molecole anti-infiammatorie e protettive; al contrario l'espressione dei due recettori e la capacità migratoria sono fortemente inibite in cellule microgliali attivate da stimoli infiammatori e che presentano un fenotipo attivato "classico" o di tipo M1. Nel complesso lo studio suggerisce che la modulazione dei recettori purinergici da parte di citochine e mediatori dell'infiammazione rappresenti un meccanismo di autocontrollo della risposta microgliale.

- 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, abbiamo osservato che il pioglitazone, un agonista selettivo di PPAR-gamma usato in clinica come farmaco anti-diabetico, aumenta le difese contro lo stress ossidativo dei progenitori degli oligodendrociti e promuove il loro differenziamento verso forme mielinizzanti. Abbiamo inoltre osservato che l'agonista del PPAR-gamma aumenta l'attività della catena respiratoria mitocondriale e promuove l'instaurarsi di onde di calcio di tipo oscillatorio, due eventi noti come cruciali nel processo di differenziamento degli oligodendrociti. Queste osservazioni suggeriscono che molecole come il pioglitazone potrebbero essere utilizzate per promuovere il processo di mielinizzazione e ci inducono a continuare gli studi per esplorare il loro potenziale terapeutico nelle malattie demielizzanti
 - recettori per l'acetilcolina di tipo muscarinico: sono stati completati 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 di Roma. I risultati ottenuti suggeriscono che il sottotipo M3 rappresenti un 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 del M2 riduce la sopravvivenza di OPC proliferanti e potrebbe rappresentare uno strumento per limitarne l'espansione in alcune forme di tumori cerebrali.
- Ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale nella regolazione della neurogenesi
- In questo ambito, le ricerche sono proseguite con l'obiettivo di confermare ed estendere i nostri precedenti risultati (ottenuti in colture cellulari di microgliali e di progenitori neurali), utilizzando sistemi sperimentali più complessi, in cui interazioni tra le diverse tipologie cellulari e citoarchitettura del tessuto di origine sono mantenute. Abbiamo utilizzato colture organotipiche ippocampali, considerate un sistema di studio *ex vivo* molto versatile per lo studio di diversi aspetti del funzionamento e dello sviluppo neuronale come ad esempio la neurogenesi. Le nostre osservazioni confermano che la risposta microgliale è un processo dinamico e che in un contesto di alterazione cronica l'attivazione di queste cellule svolge un ruolo neuro protettivo.
- Abbiamo inoltre completato gli studi sul ruolo neuroprotettivo dell'acido grasso polinsaturo omega-3 DHA. I nostri risultati indicano che il DHA è in grado di influire su alcune vie di segnalazione intracellulare, riducendo le funzioni pro-infiammatorie e anti-neurogeniche della microglia attivata, suggerendo un nuovo importante meccanismo attraverso il quale il DHA può favorire i processi neuroprotettivi cerebrali.
- Attivazione microgliale, aminoacidi a catena ramificata e SLA
- Studi epidemiologici hanno evidenziato un elevato rischio di SLA per i calciatori professionisti italiani. Sulla base delle recenti evidenze scientifiche che mettono in relazione l'assorbimento degli integratori alimentari non solo con il tessuto muscolare ma anche con quello nervoso, è stata formulata l'ipotesi che l'assunzione di aminoacidi a catena ramificata (ACR) leucina, isoleucina e valina e/o di creatina potrebbe in qualche modo favorire la manifestazione clinica della SLA. Il Reparto contribuisce ad un progetto di ricerca che intende valutare tale ipotesi, valutando l'effetto di livelli elevati di ACR sulla risposta microgliale. I dati suggeriscono che gli ACR siano in grado di alterare la

risposta infiammatoria, rendendo l'attivazione microgliale inefficace, e di ridurre l'apporto di fattori protettivi per i motoneuroni, come IGF-1.

- Omeostasi del Ca^{2+} e patologie neurodegenerative
Sono stati condotti studi riguardanti la relazione esistente fra l'omeostasi del Ca^{2+} , lo stress ossidativo e la regolazione dell'espressione delle preseniline. I risultati ottenuti indicano un ruolo Ca^{2+} citoplasmatico nella regolazione differenziale dell'espressione delle PS1 e PS2 (in collaborazione con il Reparto Clinica, diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale del Dipartimento BCN).
Un secondo aspetto riguarda la valutazione della captazione di Ca^{2+} , e di altri parametri mitocondriali quali potenziale di membrana e la valutazione morfometrica della fissione mitocondriale, in modelli cellulari di *Huntington* (linee esprimenti Huntingtina mutata e/o tramite stress mitocondriale con acido 3 nitro propionico), in cui è stata indotta l'espressione dell'enzima MTH1, conosciuto per la sua capacità di riparazione del danno ossidativo a DNA/RNA (in collaborazione con il Dipartimento AMPP).
Infine, stiamo valutando gli effetti di agonisti e antagonisti dei recettori adenosinici A2A nel ripristino dell'omeostasi del Ca^{2+} lisosomiale in modelli *in vitro* della sindrome metabolica Niemann Pick (in collaborazione con il Dipartimento FARM).
- 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 stata conclusa la prima fase di uno studio che ha coinvolto un campione di 80 gemelli e che ha dimostrato un aumento dei livelli di stress ossidativo nei neonati soggetti ad una restrizione di crescita. Un secondo studio che ha come oggetto neonati prematuri o affetti da ipossia perinatale è in fase di completamento. L'obiettivo ultimo di queste ricerche è di fornire un marcatore biochimico di facile misurazione nel sangue cordonale che sia di utilità nella scelta dell'approccio terapeutico dalle prime ore di vita.
 - 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. Sono stati analizzati campioni di plasma di circa 120 soggetti affetti da AD, sia di tipo FAD, che di tipo SAD, MCI e soggetti neurologicamente sani correlati per sesso ed età. Oltre all'acido urico e della capacità anti-ossidante, sono stati analizzati i livelli di progranulina, e la beta-amiloide mediante saggi ELISA. Inoltre, ogni individuo è stato genotipizzato per l'Apolipoproteina E. I risultati sono ora in corso valutazione per identificare eventuali correlazioni tra tali indicatori con la progressione del declino cognitivo (in collaborazione con il Reparto Clinica, diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale del Dipartimento BCN e il CNESPS).

Reparto Neuroscienze comportamentali

Nel 2010 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 disturbi 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. Inoltre, per quanto riguarda l'ADHD, sono stati condotti esperimenti finalizzati a caratterizzare gli effetti del trattamento acuto e cronico con potenziali farmaci serotonergici (quali la molecola Lp211, antagonista dei recettori 5-HT7) su comportamenti di tipo emotivo/motivazionale e le possibili conseguenze di lungo termine di un trattamento sub-cronico in età adolescenziale.

Nell'ambito di un progetto finanziato dal Dipartimento Politiche antidroga (Presidenza del Consiglio dei Ministri), sono stati avviati studi riguardanti il coinvolgimento del sistema endocannabinoide nella regolazione delle emozioni durante lo sviluppo. Sono attivi studi (in collaborazione con il Reparto di *Imaging* molecolare e cellulare) finalizzati alla valutazione dell'effetto di esposizioni a stress precoci sulla regolazione e sulla funzione di tale sistema.

Sono proseguite, anche in collaborazione con il Laboratorio di *Comparative Ethology* (S. Suomi) del *National Institute of Child Health & Human Development* (NICHD), le ricerche sul ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da variazioni in elementi fisici o sociali tali da modificare il sistema nervoso centrale (SNC) e il comportamento nell'adulto, dove i livelli di espressione del Fattore di crescita dei nervi (*Nerve Growth Factor*, NGF) e *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.

Sono state 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 (quarta edizione del Corso di formazione: "Salute della donna e del bambino, aspetti clinici e sperimentali dell'esposizione all'alcol", ISS, 21-22 giugno 2010), 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.

Per quanto riguarda la *pet-therapy* sono proseguiti i progetti svolti in istituti riabilitativi per anziani della Regione Lazio che hanno avuto come oggetto lo studio degli effetti dell'interazione con il cane sul recupero di abilità motorie e cognitive nell'anziano istituzionalizzato. Si è inoltre perfezionato un accordo quadro con il San Raffaele, il Centro di Riabilitazione "Villa Buon Respiro" di Viterbo e l'Università telematica San Raffaele, al fine di concertare programmi di ricerca futuri finalizzati alla validazione e standardizzazione di metodologie concernenti le terapie e attività assistenziali attraverso l'impiego integrato degli animali nell'ambito della disabilità fisica e mentale, particolarmente per quanto riguarda le attività di ippoterapia e onoterapia. Infine, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Economia Agraria (INEA), è stata effettuata una valutazione di pratiche innovative di agricoltura sociale offerte da aziende agricole presenti su tutto il territorio nazionale, con particolare riguardo alle potenzialità di recupero delle disabilità mentali.

Il sito istituzionale del Reparto 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 stato inoltre depositato il Brevetto "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 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. Nel corso del 2010 l'attività si è articolata secondo due linee di ricerca:

- Effetti neuro comportamentali e neuroendocrini dei contaminanti
Sono proseguiti gli studi dei correlati neuroendocrini e comportamentali dell'esposizione perinatale a pesticidi organo fosforici attraverso la dieta, con particolare riferimento ai neuropeptidi ipotalamici ossitocina e vasopressina, e al metabolismo degli ormoni steroidei. Sono stati evidenziati effetti significativi dell'esposizione perinatale al clorpirifos sulla funzionalità della trasmissione serotonergica in termini di una ridotta risposta comportamentale a farmaci antidepressivi. Sono stati descritti effetti di interazione tra vulnerabilità genetica e integratori alimentari sul fenotipo neuro comportamentale di un modello murino di SLA.
- Sviluppo e validazione di modelli preclinici di disturbi del neuro sviluppo
Ai fini della validazione di modelli murini di autismo: i) sono stati caratterizzati più approfonditamente alcuni parametri di comportamento sociale e comunicativo nei topi del ceppo BTBR T+tf/J e ii) è proseguita la messa a punto di procedure sperimentali per la valutazione delle funzioni comunicative nei modelli murini (reattività comportamentale a vocalizzazioni preregistrate in un test di *playback*), da utilizzare quali marcatori per gli effetti di trattamenti di manipolazione sociale e/o farmacologico/ormonale in fasi precoci dello sviluppo. In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze comportamentali sono stati infine caratterizzati gli effetti di un trattamento con una tossina di origine batterica (CNF-1) nel modello murino della sindrome di Rett (*Mecp2-308*); il trattamento con CNF-1 in mutanti sintomatici induce un miglioramento della coordinazione motoria, delle capacità cognitive; il trattamento ha inoltre un effetto sulla morfologia astrocitaria nelle regioni ippocampali e del corpo calloso. Tali risultati hanno costituito le evidenze sperimentali per il deposito di un brevetto italiano.

In parallelo all'attività sperimentale condotta su modelli animali è proseguita la partecipazione a progetti nazionali e transnazionali con carattere clinico/epidemiologico: i) azione concertata europea HENVINET; ii) collaborazione a registri per patologie neuropsichiatriche in età evolutiva quali l'ADHD; iii) partecipazione al comitato di valutazione degli effetti avversi (DSMB) nell'ambito del progetto "ELIOS" relativo all'impiego dei Sali di litio nella SLA (studio che è stato prematuramente interrotto per difficoltà nel reclutamento dei pazienti che hanno impedito di raggiungere la dimensione del campione programmata); iv) collaborazione con IRCCS quali l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, e con l'IRCCS Stella Maris di Pisa per la messa a punto di indici diagnostici precoci di disturbi dello spettro autistico.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale, il Reparto si è fortemente impegnato nell'organizzazione (su richiesta della Presidenza) del secondo Convegno sull'autismo e le sindromi correlate (ottobre 2010) che ha affrontato le principali tematiche di ricerca e salute pubblica coinvolte nei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD), attraverso i contributi dei maggiori esperti internazionali e il coinvolgimento delle Associazioni dei familiari, dei Servizi sanitari delle Regioni e del Ministero della Salute. Il Reparto inoltre:

- ha promosso la costituzione e ha coordinato un Gruppo Interdipartimentale Autismo, che coinvolge ricercatori e tecnici ISS con diverse esperienze professionali, e che si propone come collettore istituzionale delle istanze di chi a diverso titolo si occupa di questa patologia in Italia (operatori sanitari, scolastici, familiari di soggetti autistici);

- ha partecipato alla stesura delle Linee guida sul trattamento degli ASD nell'ambito del Progetto strategico finanziato nel 2008 dal Ministero della Salute;
- sta realizzando un sito Internet istituzionale che possa essere utilizzato come punto di riferimento e aggiornamento dai Servizi e dalle famiglie;
- ha avviato di concerto con il Ministero una ricognizione dei Servizi territoriali per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti autistici, per costruire una mappa nazionale che potrà essere consultata sul sito per l'individuazione del centro di riferimento più vicino sul territorio.

Un parte dell'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.

Sono infine proseguite anche quest'anno le attività di formazione dirette al personale dell'SSN e a studenti universitari e postuniversitari (vedi lista corsi) e agli studenti delle scuole superiori con un progetto mirato alla diffusione della cultura scientifica (finanziamenti MIUR, Progetto "Martedì scuola e salute").

Reparto Terapia genica e cellulare

Il reparto funziona su tre unità operative rappresentate dai progetti BBMRI ed EATRIS, dalle attività istituzionali e dalla ricerca scientifica.

- Progetti BBMRI ed EATRIS
Il VII Programma Quadro (7PQ) (2007-2013) "Costruire l'Europa della conoscenza" risponde alle esigenze dell'UE in materia di crescita e di occupazione. In questa ottica è stata prevista la costituzione di infrastrutture di ricerca e innovazione pan-europee, che sono state identificate dall'ESFRI su mandato del Consiglio Competitività dell'Unione. Per i progetti che riguardano l'area della bio-medicina, l'ISS è coinvolto nei progetti ERIC, BBMRI ed EATRIS.
Per quanto attiene l'attività del progetto BBMRI esso si focalizza sulle biobanche di ricerca. L'analisi preliminare ha mostrato che a fronte delle enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati in Europa sono state finora notevolmente ridotte dall'eterogeneità dei sistemi di raccolta e conservazione che variano da Paese a Paese e dalla difficoltà di possederne un catalogo.
La costituzione dell'infrastruttura europea BBMRI rappresenta la risposta all'esigenza di esplicitare questo enorme potenziale racchiuso nelle risorse biologiche e biomolecolari e si propone di realizzare una rete europea virtuale delle biobanche con un coordinamento centralizzato. La rete di BBMRI dovrebbe far fronte alla frammentazione nazionale, assicurare accesso sicuro alle risorse biologiche e garantirne una gestione appropriata sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura delle qualità dei campioni biologici, della innovazione e della solidarietà umana. BBMRI sostiene la rete di centri di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana in ambito europeo.
La fase preparatoria di BBMRI termina il 31 gennaio 2011. L'Italia partecipa dall'inizio alla infrastruttura europea BBMRI. ACC è partner del progetto BBMRI mediante la

propria rete nazionale delle banche per la ricerca sul cancro RIBBO e ha contribuito all'attività di diversi *working package* di BBMRI.

L'Italia ha recentemente confermato il proprio interesse anche alla partecipazione nazionale al costituendo consorzio legale BBMRI-ERIC. Nell'estate del 2010 il Ministro della Salute ha incaricato il Presidente dell'ISS ad attivare il Nodo italiano di BBMRI con il mandato di attivare tutte le iniziative necessarie per permettere una partecipazione qualificata dell'Italia al costituendo consorzio BBMRI-ERIC. Il Nodo italiano di BBMRI è stato attivato nel luglio 2010 ed è stato contestualmente attivato il Comitato consultivo del Nodo. Notizie più dettagliate sul Nodo BBMRI-IT sono sul sito <http://www.bbmri-eric.it>.

L'Infrastruttura EATRIS si prefigge di fornire servizi per la medicina transazionale mediante una rete di centri di eccellenza in grado di coprire le attività sperimentali in qualità richieste per lo sviluppo di nuovi prodotti medicinali. L'ISS ha partecipato alle attività del progetto finanziato per lo studio di fattibilità dalla CE e che si è concluso a dicembre 2010. In particolare, l'ISS ha coordinato le attività del WP8 che riguardavano gli aspetti regolatori necessari durante lo sviluppo preclinico e nelle fasi iniziali della sperimentazione clinica. Inoltre ha coordinato lo sviluppo di due *task force*, una per le piccole molecole e l'altra per i prodotti medicinali per terapie avanzate. Inoltre, si è contribuito alla costruzione del sito web sui PMTA che è stato utilizzato in parte come deliverable del progetto europeo. Al momento l'infrastruttura EATRIS è nella fase di transizione per la costruzione dell'entità legale necessaria. Nell'ambito della costruzione del nodo italiano per EATRIS, si è provveduto alle attività di coordinamento in attesa di giungere ad una definizione degli accordi fra i partner governativi per la partecipazione futura ad EATRIS.

Nell'ambito del progetto BBMRI, il Nodo ha svolto le seguenti attività:

- Organizzazione a Roma, il 14 aprile 2010, del Workshop: "*The development of the Italian Network of Research Biobanks (INRB): perspectives for the participation in BBMRI*". L'evento, che ha visto il coinvolgimento diretto del coordinamento europeo di BBMRI, si proponeva di aggiornare la comunità scientifica e politica sulle attività delle biobanche e reti italiane, di informare sugli sviluppi della infrastruttura BBMRI e di sollecitare il processo decisionale sulla eventuale partecipazione italiana al consorzio legale europeo di BBMRI.
- Partecipazione al Convegno "La partecipazione italiana all'infrastruttura europea di ricerca delle Biobanche e delle risorse biomolecolari BBMRI". Tale evento, che temporalmente si inseriva a ridosso della costituzione da parte dell'ISS del Nodo italiano di BBMRI, ha avuto notevole riscontro nella comunità politica, sociale e scientifica nazionale. Il convegno ha avuto l'importante funzione di dare voce alle molteplici componenti scientifiche e sociali che concorrono alla ricerca basata sulle risorse biologiche e biomolecolari e ha posto l'accento sul ruolo di BBMRI a sostegno della competitività e dello sviluppo industriale e quale strumento fondamentale per la costruzione di una società basata sulla conoscenza nel settore delle scienze della vita.
- Convegno "Le Banche dei tessuti: è possibile donare le proprie cellule per la ricerca", organizzato dall'European Society Medical Oncology (ESMO) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) (<http://www.aiom.it/Eventi-Congressi/Virtual+Meeting/1,33,1>).
- Partecipazione all'attività europea di BBMRI.
- Coordinamento dell'attività delle biobanche italiane nel prototipo europeo di BBMRI ed EATRIS.
- Pubblicazione del sito del Nodo italiano di BBMRI: www.bbmri-eric.it
- Pubblicazione del sito del nodo italiano di ERIC

– Attività istituzionali

Il Reparto è coinvolto nelle attività istituzionali:

- commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I.
- commissione EMEA per la valutazione dei prodotti medicinali per terapie avanzate.
- partecipazione ai lavori per l'EMA organizzando la documentazione relativa ai prodotti esaminati a vario titolo dall'EMA nell'ambito dei PMTA.
- sottocommissione per la sperimentazione clinica presso l'AIFA, per i prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Commissione Interministeriale di Valutazione delle Biotecnologie (art. 14 del DL.vo n. 206/2001) presso il Ministero della Salute.
- *Working Group* sulle terapie cellulari (CTP) della Pharmacopeia Europea (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, EDQM) per la revisione straordinaria di una delle monografie sulla purezza microbiologica dei prodotti per terapia cellular.

– Consulenza sugli aspetti regolatori dello sviluppo di prodotti medicinali per terapie avanzate

Il Reparto ha svolto attività di consulenza per ricercatori degli IRCSS nei modi di sviluppo dei PMTA sia come parte delle attività della commissione per l'autorizzazione alle sperimentazioni di fase I sia direttamente agli sperimentatori che ne facevano richiesta. Le richieste pervenute da ditte private sono state formalizzate in tre convenzioni con l'ISS.

Il Reparto svolge attività di laboratorio inerenti l'uso del *cell sorter* di ultima generazione in dotazione del reparto con la disponibilità per i membri del Dipartimento.

– Attività di ricerca scientifica

- La risposta dei macrofagi umani ai patogeni in individui affetti da HIV-1: ruolo della proteina Nef nell'insorgenza delle infezioni opportunistiche.

Le cellule monocito-macrofagiche rappresentano un importante bersaglio per l'HIV e ne costituiscono il principale reservoir nell'individuo infetto, compromettendo l'efficacia dei trattamenti farmacologici HAART. La funzionalità di queste cellule, necessaria per la difesa dai microorganismi patogeni, viene fortemente compromessa dall'infezione con il virus HIV, favorendo lo sviluppo e la riattivazione delle infezioni opportunistiche che caratterizzano l'AIDS. Questo progetto vuole approfondire il ruolo di Nef nella risposta macrofagica all'infezione sia da *Mycobacterium Tuberculosis (MTb)* che da *Salmonella typhimurium*. La proteina Nef dell'HIV svolge un importante ruolo nella patogenesi dell'AIDS alterando molti processi fisiologici nelle cellule infette e non infette. Grazie alla possibilità di interagire con un grande numero di proteine cellulari, Nef è in grado di svolgere svariate funzioni tra cui la down-regolazione di alcuni recettori di membrana, l'attivazione di vie di segnalazione intracellulari, l'aumento della replicazione virale e dell'infettività dei virioni, la modulazione dell'attivazione cellulare e dell'apoptosi. 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. Cellule contenenti il mutante LLAA evidenziano invece un incremento della quantità di batteri a 48h dall'infezione. L'attività di NefLLAA sembrerebbe, infatti, promuovere o facilitare la sopravvivenza e/o la replicazione del batterio all'interno delle cellule.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca che viene svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere 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 le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico. In futuro i ricercatori del Dipartimento di EOMM 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 2010

Nel corso del 2010, l'attività di ricerca svolta dal Dipartimento ha riguardato principalmente lo studio delle cellule staminali, dei microRNA nella tumorigenesi e nel differenziamento ematopoietico, e i meccanismi molecolari sottostanti alcune malattie genetiche dello sviluppo.

Nel campo delle cellule staminali, è proseguita l'attività di isolamento e caratterizzazione molecolare di popolazioni staminali da tumori solidi, attività grazie alla quale è stato possibile implementare una biobanca di cellule staminali tumorali presso l'Istituto. In particolare, nel corso del 2010, sono state isolate per la prima volta cellule staminali da leiomioma, sulle

quali è stata sperimentata una terapia basata sull'inibizione del recettore dell'*Epidermal growth factor* (EGF) che ha dato risultati promettenti. In modo analogo, grazie alla caratterizzazione dei principali *pathway* attivi in queste cellule, sono state identificate terapie innovative basate sull'uso di farmaci a bersaglio molecolare sulle cellule staminali tumorali di colon, polmone e melanoma. Sul fronte delle staminali normali, una parte dell'attività si è focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali (MSC), che sono state isolate e caratterizzate da numerosi tessuti solidi, evidenziando l'esistenza di significative differenze, sia a livello del trascrittoma che funzionale, rispetto a quelle ottenute da midollo osseo. Inoltre, su cellule staminali e progenitori ematopoietici (HSPC) da cordone sono stati condotti esperimenti di amplificazione *in vitro* volti a superare le limitazioni al loro impiego nei trapianti. In dettaglio, avendo dimostrato l'effetto positivo della Trombopoietina (TPO) sulle HSPC, è stata valutata l'efficacia di un trattamento combinatorio con acido valproico, che tuttavia non ha dimostrato di migliorarne la capacità di attecchimento in modelli murini.

Nell'area dedicata ai microRNA (miR), l'attività si è concentrata sull'analisi del ruolo dei miR 15-16 nel tumore della prostata con la scoperta di un sinergismo tra la perdita di questi miR e l'overespressione del miR21 e la dimostrazione che i due eventi simultanei favoriscono la transizione epitelio-mesenchimale. Ancora, parte dell'attività si è soffermata sullo studio del ruolo tumorigenico dei miR-221/-222 nel melanoma attraverso l'identificazione di alcuni circuiti molecolari di regolazione trascrizionale. Parallelamente, sono stati valutati *in vivo* gli effetti antitumorali del trattamento con oligomeri antagomir-221 e -222. È proseguito inoltre, in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli, uno studio sul ruolo dei miR nei sarcomi. Studi di espressione genica mediante *microarray* su linee di sarcoma resistenti alle terapie anti-*Insulin-like growth factor 1 receptor* (IGFR) hanno permesso di selezionare alcuni miR significativamente associati alla resistenza che saranno oggetto di approfondimento. Sempre nell'ambito dell'oncologia, mediante lo screening di una *library* di inibitori di miR, sono state identificate alcune molecole in grado di inibire la proliferazione cellulare in cellule derivate da carcinomi polmonari, studio che è stato esteso anche ai tumori della mammella. Infine, è continuata l'attività di ricerca diretta all'identificazione del ruolo di alcuni miR nel controllo del differenziamento emopoietico, in particolare quelli che coinvolgono CXCR4.

Quanto alle malattie genetiche dello sviluppo, l'attività di ricerca è stata rivolta alla comprensione delle cause molecolari sottostanti un gruppo di malattie genetiche dello sviluppo note come RASopatie. In particolare, è stato ultimato il sequenziamento dell'esoma di due soggetti con RASopatie per l'individuazione di nuovi geni-malattia.

Una ulteriore area di ricerca è stata dedicata allo studio del ruolo degli esosomi, microvescicole rilasciate dalle cellule nell'ambiente extracellulare, nella progressione tumorale. Infine, una nuova linea di ricerca è relativa alla generazione di anticorpi monoclonali contro le cellule staminali tumorali e/o cellule tumorali circolanti. Nel corso del 2010 è iniziato, a seguito di uno studio pilota sul glioblastoma, un progetto di produzione di anticorpi monoclonali verso cellule staminali tumorali ottenute da carcinomi del colon-retto e della mammella.

Nell'ambito dell'attività istituzionale, il Dipartimento ha formulato otto pareri su protocolli di studio di fase I per conto della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I e otto pareri su pratiche di rinnovo delle autorizzazioni al commercio per l'AIFA inerenti farmaci emoderivati. Sempre in questo ambito, è continuato l'attività di controllo dei lotti di medicinali emoderivati prima dell'immissione in commercio.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Nell'ambito del 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" sono stati analizzati 2.600 donatori afferenti alla UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del Policlinico Umberto I di Roma per la presenza del deficit di G6PD e del *trait* sferocitico.

Sono stati trovati 30 soggetti positivi con difetto di G6PD e altri 35 donatori con test di fragilità osmotica positivo. Sono state pertanto avviate le indagini di conferma e caratterizzazione del difetto molecolare e sono stati già caratterizzati 11 casi di difetto di G6PD con mutazione mediterranea, 11 casi con mutazione Seattle, un caso di mutazione A-. Per quanto riguarda i donatori positivi al test di fragilità osmotica sono stati effettuati i test di conferma in 16 donatori e sono state caratterizzate anomalie della membrana eritrocitaria a carico delle principali componenti proteiche spettina, anchirina e proteina 4.1.

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 31/3/2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito dell'*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 l'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

Anche nell'anno 2010 il Reparto di Biotecnologie ematologiche e oncologiche ha concentrato la propria attività sullo studio delle cellule staminali tumorali (CSC) e del ruolo dei microRNA nella tumorigenesi, al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici e di definire l'attività preclinica di farmaci mirati.

Nel campo delle cellule staminali tumorali, il personale del Reparto ha proseguito nell'attività di isolamento e caratterizzazione molecolare di popolazioni staminali da tumori del polmone, melanomi e sarcomi, formando la base per una futura biobanca di cellule staminali tumorali. In particolare, sono state isolate per la prima volta cellule staminali da leiomiomasarcoma, che sono state caratterizzate per l'espressione di un pannello di marcatori, per la capacità di riprodurre il tumore di origine in topi immunocompromessi e per l'analisi fosfoproteomica delle principali *pathway*. Sulle cellule staminali di leiomiomasarcoma è stata

sperimentata una terapia basata sull'inibizione del recettore dell'EGF che ha dato risultati promettenti sia *in vitro* che *in vivo*.

Sulle cellule staminali di melanoma e di tumore del polmone sono state effettuate analisi di fosfoproteomica e di sensibilità ad inibitori di *pathway* specifici. Nel melanoma sono stati usati inibitori di *Methyl Ethyl Ketone* (MEK) con risultati incoraggianti sia *in vitro* che *in vivo*, mentre nel polmone sono in corso di valutazione alcuni inibitori selezionati mediante lo screening di una *library* che hanno mostrato un'apprezzabile attività citotossica *in vitro* contro le CSC. Sia nel melanoma che nel polmone inoltre è attualmente in corso la sperimentazione di potenziali terapie differenziative. Nel tumore del polmone è proseguita la sperimentazione *in vitro* e *in vivo* di ABT-737, un inibitore small-molecule di Bcl-2 /Bcl-XL che ha mostrato un'elevata attività contro le CSC di tumore del polmone e capacità di bloccare la crescita degli xenograft da esse derivati. Infine è stata definita l'attività di inibitori di Chk1 in combinazione con la chemioterapia nel trattamento del tumore del polmone, con esperimenti *in vivo* a lungo termine che hanno dimostrato una capacità di questo trattamento di inibire la popolazione staminale.

Sulle cellule staminali di tumore del colon è stato portato avanti uno studio con gli inibitori di Polo-like chinasi BI 2536, BI 6727 e NMS-P937. I primi due hanno dimostrato elevata attività anti-staminale sia *in vitro* che *in vivo*, mentre il secondo si è dimostrato efficace solamente *in vitro* contro le CSC. Inoltre sulle CSC di colon è stato iniziato uno studio sull'espressione e funzione della molecola Cripto-1, correlata alla tumorigenicità e capacità metastatica in diversi tipi tumorali.

Nell'area dei microRna, gli studi si sono focalizzati sul ruolo dei miR 15-16 nei fibroblasti associati al tumore, rivelando una correlazione funzionale tra l'abbassamento di questi miR e la capacità delle cellule di supportare la crescita tumorale. Gli studi hanno anche riguardato il sinergismo tra l'abbassamento dei miR 15-16 e l'innalzamento del miR 21 nel tumore della prostata: infatti è stato dimostrato che i due eventi simultanei favoriscono la transizione epiteliomesenchimale e la formazione di metastasi ossee. Infine è stato confermato il ruolo di miR21 nel controllo del *tumor-suppressor* Btg2, importante anch'esso per la tumorigenesi della prostata.

Reperto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca in corso è focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali (MSC). Abbiamo recentemente isolato e caratterizzato la frazione multipotente delle MSC CD146+ da midollo osseo di donatori normali. 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 differenti tessuti solidi quali polpa dentaria, tonsilla, fegato fetale, amnios, ileo e colon normali o sede di malattia di Crohn. A dispetto di una identità fenotipica delle differenti popolazioni di MSC, definita mediante 44 antigeni di superficie, si stanno definendo differenze significative sul profilo del differenziamento e della espressione dei geni HOX e TALE. Parallelamente cominciamo ad evidenziare differenze specificità del trascrittoma e delle funzioni immunomodulatorie delle MSC tissutali. Abbiamo inoltre ottimizzato la loro funzione di supporto dell'ematopoiesi analizzando il contributo del differenziamento osteogenico rispetto a quello adipogenico. Abbiamo trasdotto le MSC di colon con i microRNA 204 e 211, che bersagliano RUNX2, bloccandone il differenziamento osseo e cartilagineo e riattivandone il differenziamento adiposo. Le MSC vengono attualmente utilizzate in studi clinici sperimentali di fase II e fase III sulla base delle loro caratteristiche immunomodulatorie, antinfiammatorie (malattia del trapianto contro l'ospite, *Graft Versus Host Disease* – GVHD, malattia di Crohn, diabete, sclerosi multipla, shock settico), antiapoptotiche e rigenerative (infarto del miocardio,

protezione da chemio/radioterapia) e differenziative (rigenerazione ossea, tendinea e cartilaginea). 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 infiammatorie croniche intestinali (IBD) come la malattia di Crohn, in rapido aumento nel mondo. La nostra interpretazione sull'effetto positivo esercitato dal loro utilizzo sistemico nella malattia di Crohn è che le MSC intestinali vengano consumate nella formazione dei manicotti adiposi che caratterizzano le aree compromesse dalla malattia (*creeping fat*) e risultino quindi insufficienti a mantenere localmente adeguati livelli di tolleranza immunitaria e di attività antinfiammatoria. Per quanto riguarda i dati pubblicati, abbiamo contribuito alla identificazione di megaloblasti embrionali nella cavità celomatica. Questa scoperta permette la diagnosi precocissima di malattie genetiche del nascituro. Il Reparto ha contribuito a numerose pubblicazioni ematologiche. In una pubblicazione si è evidenziato il ruolo differenziativo per i megacariociti di un triterpene antitumorale. In un'altra si è individuato il possibile ruolo di miR221/222 e c-Kit nella riattivazione della emoglobina fetale. Infine, nell'ambito del vasto studio di sieroproteomica in pazienti affetti da tumore, si è messa a punto una metodologia che permette di valutare le proteine fosforilate presenti nel corpo vitreo. Si è inoltre identificato un enzima chiave (transglutaminasi) nel blocco della trasmissione sinaptica nel tetano.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Sono stati pubblicati i risultati ottenuti dallo studio del complesso c-kit/miR 221-222. In particolare, essi dimostrano inequivocabilmente il ruolo chiave di tale complesso nei meccanismi cellulari e molecolari alla base dello *switch* perinatale dell'emoglobina umana (HbF→HbA). Nell'ambito degli studi sulla riattivazione della sintesi di HbF nell'adulto, è proseguito, in collaborazione con l'Unità Talassemici dell'Ospedale Sant'Eugenio di Roma, lo studio *in vivo* e *in vitro* basato sulla somministrazione di talidomide in un caso compassionevole di b-talassemia intermedia non trasfondibile. I risultati ottenuti durante il primo ciclo di trattamento con talidomide sono molto incoraggianti: l'emoglobina totale è aumentata da 6,5 a 9,8 g/dl (incremento del 50 %) mentre l'ematocrito (Hct) è passato dal 23 al 30% (aumento del 30%). In particolare, il contenuto di HbF, valutato sul sangue mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC), è incrementato progressivamente dal 25 all'85%.

Lo studio dei meccanismi di deregolazione dell'espressione dei geni della Ferroportina e del GDF-15 durante il differenziamento eritroide *in vitro* di progenitori β -talassemici trattati o meno con *Stem Cell Factor* (SCF) suggerisce un loro ruolo nel sovraccarico di ferro, tipico di questi pazienti. In particolare, il trattamento con SCF induce una forte diminuzione della espressione di entrambi i geni, suggerendo così un suo potenziale uso terapeutico. Parallelamente l'analisi dei singoli polimorfismi presenti nella regione del promotore del gene della Ferroportina in pazienti affetti da Emocromatosi Ereditaria di Tipo 4 (HFE4) ha evidenziato un *link* tra gli alleli (CGG)8/9 e il sovraccarico di ferro suggerendo il loro uso come possibili biomarcatori. Infine, dati preliminari indicano che l'espressione della Ferroportina nelle cellule eritroidi sia regolata dai livelli di eme attraverso l'induzione del trascritto alternativo no-IRE.

Per quanto riguarda gli studi sulla differenziazione megacariocitaria e piastrinica abbiamo analizzato i meccanismi alla base della resistenza all'attività antiplastrinica dell'aspirina in alcuni pazienti con disordini cardiovascolari. In particolare, è stato visto che pazienti dopo bypass aortocoronarico (*Coronary Artery By-Pass Grafting*, CABG) mantengono attività

piastrinica nonostante il trattamento con aspirina; il meccanismo di questa variabilità non è ancora conosciuto. In collaborazione con la Sapienza Università di Roma abbiamo analizzato il ruolo della proteina MRP4 (*multidrug resistance protein 4*) nell'espulsione dell'aspirina dalle piastrine umane. Gli studi sono stati condotti parallelamente su: piastrine ottenute da colture di progenitori ematopoietici (Cellule Progenitrici Ematopoietiche, *Hemopoietic Progenetic Cell – HPC*) indirizzati nel *lineage* megacariocitario (*Megakaryocytic*, MK) e piastrine ottenute da soggetti sani e da pazienti dopo CABG. I nostri risultati indicano che le piastrine dei pazienti CABG hanno un'alta espressione della proteina MRP4 che è responsabile della espulsione dell'aspirina dalle piastrine. L'inibizione farmacologica di questa proteina potrebbe quindi avere applicazioni terapeutiche importanti in questi pazienti. Nell'ambito del progetto sulla granulocitopoiesi, mediante analisi di espressione del fattore trascrizionale Ets-1 e trasduzione del suo mutante dominante negativo abbiamo evidenziato come, durante il differenziamento granulopoietico umano, Ets-1 sia regolato negativamente (sia a livello di RNA che di proteina) e inattivato funzionalmente mediante fosforilazioni della proteina stessa. Inoltre, la sovra-espressione della proteina Ets-1 in modelli cellulari differenziativi *in vitro* induce apoptosi. L'analisi quantitativa mediante qRT-PCR (*Polymerase Chain Reaction*) effettuata nei progenitori CD34+ isolati da pazienti leucemici (AML) mostra un livello di espressione di Ets-1 molto più elevato rispetto a quello osservato nelle cellule CD34+ di soggetti normali, suggerendo quindi che la sua aberrante espressione possa interferire con la maturazione granulocitaria.

Infine, nell'ambito di progetti riguardanti la caratterizzazione di CSC umane, abbiamo concluso la raccolta di un pannello di *xenograft* di CSC di colon, generati in topi NOD SCID. Il pannello include *xenograft* di quattro popolazioni di CSC generate da pazienti diversi e fatte sviluppare in siti diversi che includono: sottocute, polmoni, milza e metastasi epatiche. La seconda fase del progetto prevede l'analisi molecolare e proteomica dei campioni, al fine di individuare mediatori coinvolti nell'attecchimento e nello sviluppo dei tumori del colon.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività del Reparto ha riguardato le seguenti tematiche:

- Basi molecolari delle RASopatie

L'attività di ricerca è stata rivolta alla comprensione delle cause molecolari sottostanti un gruppo di malattie genetiche dello sviluppo (le RASopatie o sindromi neurocardiofaciocutanee) caratterizzate da cardiopatie congenite, malformazioni scheletriche, bassa statura e dismorfismi facciali e predisposizione all'insorgenza di neoplasie. Gli studi condotti hanno portato alla scoperta di due nuovi geni (*Neuroblastoma RAS*, NRAS, e *Casitas B-lineage Lymphoma*, CBL) implicati, quando mutati, nella sindrome di Noonan e in una malattia dello sviluppo ad essa riconducibile. Nell'ambito delle attività di ricerca programmate, è stato effettuato inoltre il sequenziamento dell'esoma di due soggetti con RASopatie per l'individuazione di nuovi geni-malattia. Studi sono stati rivolti anche alla comprensione del ruolo patogenetico delle mutazioni implicate in queste malattie dello sviluppo utilizzando diversi modelli *in vitro*, alla caratterizzazione delle correlazioni genotipo-fenotipo con rilevanza clinica e allo sviluppo di modelli animali (*C. elegans*).

- Disregolazione funzionale della via di trasduzione del segnale JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducers And Activators Of Transcription*) 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 e JAK3 recentemente identificate come evento somatico associato alle leucemie acute linfoblastiche.

– Studio dei meccanismi patogenetici della sindrome di Gaucher

Gli studi sono stati focalizzati sulla comprensione dei meccanismi alla base dell'aumentata autofagia presente in fibroblasti di pazienti affetti da una forma variante di malattia di Gaucher, causata da deficit di saposina C (Sap C). È stato studiato il flusso autofagico in varie condizioni sperimentali tramite differenti metodiche. Sono state inoltre esaminate diverse proteine chiave di questo complesso processo metabolico. La loro espressione è risultata essere normale. Risultati preliminari hanno evidenziato che l'aumentata autofagia potrebbe essere dovuta ad un'alterata clearance degli autolisosomi. Ulteriori studi saranno necessari per meglio caratterizzare tale disfunzione. Le conoscenze acquisite permetteranno di mettere a punto un possibile trattamento terapeutico per questi pazienti.

L'attività è stata inoltre rivolta alla caratterizzazione biofisica e biochimica della Sap C ricombinante espressa in *E. coli*. Tali studi hanno evidenziato che la proteina ricombinante presenta le stesse proprietà di quella nativa. Questi risultati fanno ben sperare ad un possibile utilizzo della proteina ricombinante a fini terapeutici.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Nell'ambito dello studio della malattia renale cronica (MRC), nel corso del 2010 sono stati organizzati e avviati due studi collaborativi sull'uomo. Il primo è uno studio epidemiologico retrospettivo mirato a definire la prevalenza di MRC nella popolazione generale italiana e della sua associazione con lo sviluppo e l'evoluzione della malattia cerebro- e cardiovascolare. La MRC rappresenta un importante e crescente problema di sanità pubblica in tutti i Paesi del mondo, tuttavia in Italia non sono disponibili ad oggi dati di prevalenza rappresentativi della popolazione generale. Inoltre, sebbene i pazienti affetti da MRC presentino un rischio cardiovascolare notoriamente più elevato, non esiste una valutazione epidemiologica dei fattori di rischio cardiovascolare correlati alla MRC all'interno della popolazione generale italiana. Questo studio utilizzerà dati e materiali biologici raccolti nell'ambito dello studio longitudinale MATISS (1984 a oggi), prelevati da un campione rappresentativo della popolazione generale (circa 5.000 soggetti) e conservati presso la banca biologica del Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari del CNESPS. Campioni di plasma saranno utilizzati per l'analisi della creatininemia e il calcolo del relativo filtrato glomerulare (eGFR). I risultati ottenuti saranno incrociati con i dati contenuti nel database al fine di valutare: i) la prevalenza di MRC, ii) il ruolo predittivo dell'eGFR nella definizione del rischio cardiovascolare e iii) l'effetto dell'inclusione dell'eGFR nella funzione per la valutazione del rischio cardiovascolare a dieci anni nella popolazione adulta italiana (carta del rischio cardiovascolare). Il secondo studio avviato nel corso del 2010 riguarda gli aspetti terapeutici e di mantenimento del paziente con MRC in ultimo stadio. In questi soggetti, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione delle patologie correlate, prima tra tutte la malattia cardiovascolare. Tra i fattori contribuenti sono la ridotta *clearance* di tossine uremiche, lo stimolo pro-infiammatorio indotto dalla seduta dialitica di per sé e la perdita intradialitica di macro- e micronutrienti. Allo scopo di valutare se tecniche emodialitiche di più recente introduzione, quali quelle di tipo convettivo-diffusivo con reinfusione dell'ultrafiltrato (HFR) sono in grado di migliorare tale condizione, è stato allestito uno studio clinico prospettico, randomizzato, multicentrico (28 centri dialisi dislocati in Lazio, Toscana e

Sardegna). Lo studio si propone di verificare se queste metodiche sono in grado di: i) limitare la perdita intradialitica di vitamina C, ii) modificare i livelli circolanti di importanti micronutrienti ad attività antiossidante (vitamine A, C, E), iii) mitigare la condizione di microinfiammazione e iv) migliorare la depurazione di soluti ad alto-medio peso molecolare. La durata complessiva dello studio è di circa 12 mesi e i primi risultati sono previsti per la prima metà del 2012.

Nell'ambito della collaborazione con il Reparto di Tossicologia genetica del Dipartimento AMPP è stata valutata l'influenza dell'esposizione cronica al fumo di tabacco sulla risposta individuale al danno al DNA. In tale ambito è stato valutato il ruolo di alcuni micronutrienti, modulati dall'esposizione al fumo, sulla stabilità genomica e sulla risposta alla esposizione *ex vivo* a radiazioni ionizzanti. I risultati dello studio sono stati presentati al 40° Congresso della Società Europea di Mutagenesi Ambientale. Un'altra linea di ricerca in corso riguarda la relazione tra risposta al danno al DNA e stress ossidativo, nel cui ambito viene valutato un pannello di biomarcatori di risposta/suscettibilità (MnSOD, adiponectina, tioredoxina) in una popolazione di gemelli monozigoti e dizigoti arruolata nel Progetto Integrato Oncologia.

Per quanto riguarda l'oncologia, mediante lo screening di una *library* di inibitori di microRNA sono state identificate alcune molecole in grado di inibire la proliferazione cellulare e di indurre apoptosi in cellule derivate da carcinomi polmonari (staminali tumorali e linee immortalizzate commerciali). È stata valutata la capacità di inibire la crescita tumorale *in vivo* di alcuni inibitori di microRNA, utilizzando modelli murini di xenotrapianto. Lo studio è stato effettuato *in vitro* anche utilizzando combinazioni con agenti chemioterapici attualmente utilizzati nella cura del carcinoma polmonare propedeuticamente allo studio del potenziale terapeutico di queste molecole nei modelli *in vivo*. Recentemente è stato esteso lo screening della *library* di inibitori di microRNA a cellule staminali tumorali derivate da tumori della mammella. Le molecole efficaci nell'inibizione della proliferazione cellulare e/o nell'induzione di apoptosi saranno utilizzate in esperimenti *in vivo* e sarà caratterizzato il loro potenziale terapeutico.

Un'altra linea di ricerca nella quale è impegnato personale del Reparto è la generazione di anticorpi monoclonali che riconoscano le cellule staminali tumorali in diverse forme di tumori solidi. Nel corso del 2010 è proseguita la caratterizzazione di monoclonali contro cellule di glioblastoma, in particolare è stata individuata la specificità di un clone. È inoltre iniziato un progetto di produzione di anticorpi monoclonali rivolti verso le linee di cellule staminali tumorali ottenute da carcinomi del colon-retto e della mammella. È stata completata la fase di immunizzazione e di generazione di ibridomi per entrambi i bersagli ed è stata avviata la caratterizzazione di circa 40 cloni produttori anticorpi che riconoscono le cellule staminali di carcinoma del colon.

Si è fornito inoltre supporto agli altri Reparti del Dipartimento con lo svolgimento della attività di citofluorimetria sia analitica sia preparativa per i progetti di ricerca attivi nel Dipartimento.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale il Reparto ha collaborato alla stesura delle linee guida del Servizio di Prevenzione e Protezione sul rischio biologico e sul rischio da radiazioni ionizzanti, ha inoltre espletato attività di informazione/formazione tenendo il corso "Modalità operative per la manipolazione, contenimento e smaltimento degli isotopi radioattivi" per il personale del Dipartimento.

Sono stati formulati otto pareri su protocolli di studio di fase I per conto della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I e otto su pratiche di rinnovo delle autorizzazioni al commercio per l'AIFA.

Reparto Lipidi e arteriosclerosi

Il Reparto basa la sua maggiore attività nello studio delle membrane cellulari e nella risposta strutturale e funzionale della cellula a stimoli di natura fisica, chimica e biologica. Parafrasando un assioma della moderna architettura che alla forma segue la funzione, le membrane che avvolgono la cellula o la dividono al suo interno in compartimenti specializzati hanno la capacità nella loro continua variazione strutturale e funzionale di mantenere plasticamente la morfostuttura necessaria al tipo cellulare che avvolgono. Tutto questo nonostante il continuo trasferimento bidirezionale di intere porzioni di membrane dall'interno all'esterno. L'incessante traffico di membrane definisce in alcuni casi circuiti distinguibili come quello dell'endocitosi delle caveole attraverso il quale viene spenta l'attività cellulare se vengono recisi gli ancoraggi esterni (es. il taglio delle integrine dalla matrice). Questi microdomini delle membrane plasmatiche (caveole o zattere lipidiche) organizzati per la concertazione del segnale cellulare strategicamente isolati in opportuni fasi cellulari, grazie ad alcune loro peculiarità biofisiche, conducono ad importanti informazioni sull'associazione di molecole che costituiscono il linguaggio molecolare di cellule normali o patologiche.

Un'altro importante circuito di membrane da noi particolarmente studiato e con forti potenzialità esplorative circa la trasmissione e traduzione dei messaggi cellula/cellula è costituito dal sistema secretivo esosomiale. Gli esosomi, che si originano all'interno di un vacuolo che proviene dallo smistamento di membrane del reticolo endoplasmatico, vengono rilasciati da colture cellulari *in vitro* nel mezzo di coltura ed, essendo ubiquitari, sono prodotti in qualsiasi sistema cellulare. Abbiamo originariamente sviluppato metodologie che marcano fluorescentemente queste nanosfere (all'ultrastruttura di circa 100nm) per poterne seguire la trasmissione su altre cellule o il flusso tra cellule che avviene per fusione degli esosomi delle cellule donatrici con la plasma membrana della cellula accettrici. Gli esosomi contengono molecole decisive per la regolazione delle funzioni cellulari quali micro RNA e complessi di molecole segnale compresi recettori e fattori di crescita. I modelli cellulari utilizzati per produrre queste microvescicole secretive altamente fusogene e trasportatrici di molecole biologicamente rilevanti 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, quali osteosarcoma e tumori intestinali). Intendiamo decifrare i messaggi molecolari portati dagli esosomi nella risposta strutturale e funzionale della cellula ai vari stimoli anche attraverso l'analisi proteomica.

Gli sferoidi tumorali tridimensionali rappresentano un modello sperimentale alternativo poiché, essendo in essi le cellule disposte secondo un'architettura tridimensionale, sono caratterizzati da proprietà ultrastrutturali, funzionali, e metaboliche simili a quelle dei tumori solidi non vascolarizzati *in vivo*. In particolare, è stato approfondito lo studio mirato a caratterizzare l'entità e la dinamica della risposta degli sferoidi tumorali alle radiazioni ionizzanti utilizzando l'approccio metabolomico mediante la Risonanza Magnetica Nucleare Protonica ad alta risoluzione (1H-NMR). Lo studio delle componenti strutturali e funzionali con l'approccio metabolomico permette di valutare simultaneamente le varie sfaccettature della risposta alle radiazioni ionizzanti e di identificare anche quei nuovi *marker*, finora sconosciuti, specifici del sistema di ricerca utilizzato. In questo contesto, lo studio del ruolo svolto dagli esosomi rilasciati dagli sferoidi come meccanismo integrativo e/o alternativo nella trasmissione dei segnali intercellulari viene particolarmente approfondito. Ciò permette di ottenere un quadro metabolomico caratteristico degli sferoidi e degli esosomi da essi rilasciati nelle varie condizioni sperimentali. Le analisi di 1H-NMR vengono condotte simultaneamente a tecniche biologiche classiche, nonché ad approcci metodologici di *light scattering* e analisi delle

proprietà elettriche passive della membrana. Contestualmente viene anche investigata l'influenza del microambiente tumorale sulla risposta degli sferoidi alle radiazioni ionizzanti.

Un'altra importante ricaduta della ricerca consiste nell'inserimento di molecole biologicamente rilevanti all'interno di cellule in coltura. Tali molecole endocitate nel reticolo endoplasmatico possono essere specificamente incluse e concentrate e infine secrete all'interno di esosomi che, se opportunamente raccolti, costituiscono un veicolo farmacologico estremamente efficiente per esempio se rilasciato nel circolo sanguigno.

Reparto Metodologie trasfusionali

Le attività dell'anno 2010 hanno riguardato:

– Trapianto di cellule staminali/progenitori ematopoietici

Il trapianto di cellule staminali e HSPC da sangue di cordone ombelicale (*Cord Blood*, CB) rappresenta una delle terapie elettive per diverse neoplasie perché queste cellule sono meno aggressive dal punto di vista immunologico. Questo tipo di trapianto presenta, però, alcune limitazioni dovute al basso numero di cellule staminali disponibili e alla più lenta cinetica di attecchimento. Strategie di espansione delle cellule staminali basate esclusivamente sull'uso di citochine non hanno mostrato una significativa espansione delle cellule ripopolanti e non si sono, finora, concretizzate in un migliore attecchimento in studi clinici. In un precedente studio abbiamo dimostrato che le cellule HSPC amplificate per sette giorni solo con TPO, trapiantate in topi NOD/SCID erano in grado sia di dare piastrine già dopo due settimane sia di mantenere capacità di *self-renewal*, perché in grado di attecchire anche in trapianti secondari.

In questo progetto, al fine di valutare un miglioramento dell'attecchimento nel tempo delle CB-HPSC amplificate, sono state allestite delle colture con TPO in associazione a acido valproico (VPA), un inibitore specifico delle HDAC (*Histone deacetylases*) e un anticonvulsivante largamente impiegato in clinica. I risultati hanno dimostrato che VPA, pur promuovendo il *self renewal* delle HSPC, influenza l'attecchimento, misurato come popolazione CD45+ nel midollo dei topi NOD/SCID, poiché sia a breve (sei settimane) che a lungo (20 settimane) termine esso risulta inferiore a quello ottenuto con il trapianto di cellule trattate solo con TPO. Studi di *homing* e migrazione hanno dimostrato che VPA interferisce: i) con la capacità delle HSPC di raggiungere il midollo, come dimostrato dal recupero delle cellule marcate trapiantate nei topi NOD/SCID; ii) con la capacità di migrazione delle cellule, come dimostrato da esperimenti di migrazione *in vitro* attraverso un gradiente SDF-1.

– Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite

Nell'ambito di questo progetto è stato stimato, per la prima volta, il consumo nazionale di Fattore VIII (FVIII) e di Fattore IX, distinti in plasma-derivato e ricombinante, e descritto il tipo di regime terapeutico (profilassi o "a domanda") con cui vengono trattati i pazienti affetti dalla forma grave di emofilia A (HA) ed emofilia B (HB). La stima è basata su una sorveglianza retrospettiva dei piani terapeutici obbligatoriamente prescritti dai 51 Centri per il trattamento dell'emofilia presenti sul territorio nazionale.

Lo studio ha dimostrato che i pazienti HA sottoposti a profilassi e trattati "a domanda" consumano rispettivamente l'80% e il 20% del totale dell'FVIII prescritto. L'FVIII ricombinante rappresenta il 77% dell'FVIII utilizzato. La stima di consumo in Italia è di 6,2 IU per abitante. I pazienti HB sottoposti a profilassi e trattati "a domanda" consumano rispettivamente il 77% e il 23% del totale dell'FIX prescritto. L'FIX ricombinante rappresenta il 79% dell'FIX utilizzato. La stima di consumo in Italia è di 0,8 IU per

abitante. La stima dei consumi per abitante risulta essere nel range descritto per i Paesi economicamente sviluppati.

I dati sul trattamento dell'emofilia in Italia rappresentano informazioni molto utili nell'ambito della pianificazione clinica ed economica degli attuali bisogni e in previsione dei prossimi cambiamenti correlati all'invecchiamento della popolazione emofilica.

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* (EDR) 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. Negli studi previsti per il prossimo triennio l'attenzione verrà rivolta allo studio dell'EDR in pazienti con malattia recidivante. 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 cell*. 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 esempio, 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 e di eventuali de regolazioni osservate a livello di alcune patologie tumorali, come ad esempio le leucemie acute. Particolare enfasi verrà rivolta allo studio del ruolo dell'ipossia nel controllo dell'espressione di CXCR4 e dei miR che ne controllano l'espressione in cellule emopoietiche normali e leucemiche. 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. In parallelo, verranno condotti studi miranti ad identificare miR la cui espressione è chiaramente deregolata in alcune patologie quali ad esempio la policitemia vera. 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 e altamente espresso in alcuni tumori (gliomi maligni e carcinomi del colon) e potrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico. Il Reparto è inoltre implicato nello studio dei meccanismi di controllo della neoangiogenesi in alcune patologie tumorali. In tal senso, la nostra attenzione sarà rivolta allo studio delle alterazioni dell'espressione del fattore trascrizionale HHEX nelle leucemie acute mieloidi e nel carcinoma dell'ovaio. In particolare, verranno studiati i meccanismi molecolari attraverso i quali molecole ad azione ontogenetica attivate in alcuni tumori (es. le proteine di fusione osservate in alcune leucemie acute mieloidi) inibiscono l'espressione di *Hematopoietically-expressed homeobox protein* (HHEX), bloccandone l'azione repressiva sui maggiori geni che controllano l'angiogenesi.

Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del Reparto di Oncologia molecolare 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 ulteriormente approfondito il loro ruolo funzionale attraverso lo studio della regolazione trascrizionale e l'identificazione di nuovi target. In particolare abbiamo individuato un circuito molecolare in cui il proto-oncogene c-ETS-1 è allo stesso tempo un regolatore trascrizionale e un target di miR-222, dimostrando tra l'altro l'esistenza di funzioni specifiche per i miR-221 e -222. Inoltre, è stato evidenziato il ruolo differenziale della componente fosforilata attivatoria di ETS-1 nell'induzione del miR-222 e di conseguenza nella progressione tumorale (Mattia et al., lavoro sottomesso).

Sulla base di nostri dati che dimostrano l'espressione costitutiva di HOXB7 nel melanoma nonché la capacità di HOXB7 stesso di indurre l'espressione dei miR-221/-222, è in corso uno studio sulla regolazione dei miR-221/-222 da parte del complesso HOXB7/PBX. In questo studio stiamo utilizzando un peptide che, interferendo con il legame tra il gene HOX e i cofattori PBX, induce un fenotipo meno maligno attraverso l'induzione di apoptosi. L'aspetto più interessante di questo sottoprogetto sarà l'applicazione del peptide *in vivo* nel modello animale. Parallelamente sono stati valutati *in vivo* gli effetti antitumorali del trattamento con oligomeri antagomir-221 e -222.

Nello stesso pannello di melanomi ci siamo focalizzati sul miR-126 sulla base dei dati di espressione che lo mostravano inversamente correlato alla progressione neoplastica e all'andamento dei miR-221/-222. I nostri dati dimostrano una significativa funzione soppressiva del miR-126 che svolge il suo ruolo antitumorale attraverso la regolazione di una serie di molecole fondamentali per la tumorigenesi coinvolte nella cascata delle MAP chinasi. Come confermato dall'analisi comparativa dei profili di espressione genica, la riespressione del miR-126 induce una riduzione significativa di geni coinvolti nella progressione del tumore nonché ad un parziale ripristino della melanogenesi (manoscritto in preparazione).

Inoltre si è concluso lo studio sul ruolo della caveolina-1 nel melanoma che vede il suo coinvolgimento nell'attivazione costitutiva della via di trasduzione del segnale FGFR/Src/Rho (Fecchi, *et al.*, *submitted*).

Nell'ambito dell'ematopoiesi normale, lo studio dei profili di espressione genica (mRNA e microRNA) effettuato su progenitori ematopoietici CD34+ indotti a differenziare nei diversi

lineage (eritroide, granulocitario, monocitario e megacariocitico) ha dimostrato come il trascrittoma e il miRnoma dei diversi tipi cellulari durante il differenziamento si muovano in modo coordinato verso un punto attrattore. È interessante evidenziare la minore stabilità dei microRNA durante tale processo che ben si concilia con il loro ruolo di fini regolatori dell'espressione genica (Felli, *et al. BMC Syst Biol.* 2010;4:85).

In collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli è in corso uno studio sul ruolo dei microRNA nei sarcomi con particolare attenzione alla regolazione del sistema IGF-IR. Studi di espressione genica mediante *microarray* effettuati su linee di sarcoma resistenti alle terapie anti-IGFR confrontate con le loro controparti sensibili ai trattamenti, hanno permesso di selezionare i microRNA più significativamente associati alla resistenza che saranno oggetto di approfondimento mediante studi funzionali.

Infine è in corso la caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e del differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. In particolare sono stati analizzati i complessi trascrizionali della famiglia ATF/CREB e HLH (*Helix-Loop-Helix*) sia nelle cES differenziate in senso neuronale che durante la mielogenesi di cervello di ratti neonati. Inoltre, è cominciata una caratterizzazione degli stessi complessi trascrizionali anche in cellule staminali pluripotenti indotte. Questi studi saranno estesi alle cellule staminali tumorali allo scopo di identificare il ruolo dei complessi ATF (*Activating Transcription Factor*)/CREB (*cAMP Response Element Binding*) e HLH 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 regolativi 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 un'intensa attività di formazione, 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 farmaco-economia.

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'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. Quest'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 2010

Attività istituzionale di controllo

- Vigilanza doping e messa a punto di metodiche innovative per l'identificazione di sostanze dopanti negli atleti;
- Controllo dei farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti;
- Programma Nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle Droghe nei Capelli (HAIRVEQ);
- Osservatorio su Fumo, Alcool 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;
- Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4/4/2007 e del 30/4/2008 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 (D.G. 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 la produzione, industriale e galenica, la sperimentazione e le autorizzazioni all’immissione in commercio di radiofarmaci;
- Valutazione della sicurezza dei farmaci e di prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale;
- Collaborazione con l’AIFA alle ispezioni di GMP di radiofarmaci 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 dossier degli *Investigational Medicinal Product* (IMP), 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 DLvo 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 *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 27/1/1992;
- 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 la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
- Elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A, 10C, 10B, 6 della Farmacopea Europea;
- 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 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;
- 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 sull'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 la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento;
- 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;
 - 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: i) messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei; ii) studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi; iii) studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano; iv) 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;
 - 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 ACC (la 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;
 - 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);
- 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 mobilitazione di cellule staminali indotta da G-CSF 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: Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD), depressione maggiore, psicosi. Studio osservazionale di fase IV;
- Studio di fase II/*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 *patient 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 episodiche 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 ACC;
 - Il Progetto europeo 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 2010 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. Di particolare rilevanza sono i convegni organizzati nell'ambito del Progetto "Verso Roma 2011" un programma che ha come scopo la preparazione della comunità scientifica italiana alla conferenza IAS 2011.

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 chemiosensibilizzante 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 (PPI) nei confronti di carcinomi della mammella e sarcomi resistenti alle terapie standard.
- Confronto fra PPI con diversa biodisponibilità allo scopo di identificare la migliore attività di *delivery* all'ambiente tumorale.
- Studi sull'associazione terapeutica fra PPI e diversi farmaci a bassa tossicità sistemica e alto potenziale anti-tumorale (cariporide, decarbazina, taxolo e inibitori della trascrittasi inversa).
- Coordinamento di studi clinici pilota sull'efficacia di PPI ad alto dosaggio nel trattamento di pazienti con tumore non responsivi 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 multicentrici sulla espressione tumorale di una nuova oncoproteina, TM9SF4, identificata tramite studi condotti all'interno del RFA (Lozupone et al EMBO R 2009).
- 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 sulla espressione di *marker* tumorali in preparazioni di esosomi umani ottenuti sia da sovrantanti coltura che da plasma.
 - Studi sul ruolo degli esosomi come sistema di *delivery* naturale per farmaci.
- 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.
 - Ruolo degli esosomi nella resistenza a vari tipi di farmaci.

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 nazione 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) 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-espressi 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 ed 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 l'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 microbiciidi 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 cardiovascolare

Missione

Il Reparto di farmacologia cardiovascolare svolge un duplice compito, scientifico e tecnico-istituzionale. Il primo ha come obiettivo primario quello di individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Il secondo comprende una serie di attività di consulenza e controllo che concernono la sicurezza dei farmaci destinati alla sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca è focalizzata su un duplice obiettivo: patogenetico e terapeutico. Il primo obiettivo mira a valutare il ruolo dell'attivazione della componente connettivale (fibroblasti e matrice extracellulare) nella comparsa ed evoluzione dell'insufficienza cardiaca da sovraccarico emodinamico. Il secondo obiettivo prevede l'impiego di antagonisti dei recettori b-adrenergici al fine di prevenire il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e il rimodellamento cardiaco patologico secondario a sovraccarico emodinamico cronico.

Progetti di ricerca

- Sviluppo di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell'insufficienza cardiaca
- Terapia della cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro.

Attività di controllo e valutazione

- Valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase I (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione delle richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione

- Identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche
- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica
- Effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Attività di ricerca

- Modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington) e alla SLA
- Ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

Attività istituzionali e di controllo

- Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità della sperimentazione clinica di fase I
- Pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I
- Partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza e alla Commissione Tecnico scientifica dell'AIFA
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione

Ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.

L'attività viene effettuata mediante la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.

Attività di ricerca

- Progetto per la Sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza
- Progetto NIA (Nuovi Inibitori anti-HIV) per la valutazione, in uno studio di coorte nazionale, del profilo dei nuovi farmaci antiretrovirali
- Studio SMAC (*Safe Milk for African Children*) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell'HIV associata all'allattamento materno nei Paesi con risorse limitate
- Studio EARNEST (*Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection*) per la valutazione di strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con HIV nei Paesi con risorse limitate
- Studi sulla immunità mucosale nell'infezione da HIV con particolare riguardo all'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale
- Studi sulle forme episomali di HIV per la valutazione del loro potenziale immunogenico e del loro possibile utilizzo come marcatori di efficacia in corso di terapia con inibitori dell'integrasi.

Attività istituzionale

- Partecipazione in qualità di esperti accreditati alla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, ad attività di valutazione dell'Agenzia europea dei medicinali (*European Medicines Agency, EMA*), e alla valutazione della banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati con terapia genica e cellulare somatica
- Partecipazione alla stesura di Linee guida nazionali ed europee per il trattamento antiretrovirale in gravidanza e per l'utilizzo dei test di resistenza ai farmaci anti-HIV
- Attività di *peer-review* per il Progetto nazionale di ricerca sull'AIDS.

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare*Missione*

Il Reparto di farmacologia molecolare e cellulare svolge un duplice compito, scientifico e tecnico-istituzionale.

Il primo riguarda attività di ricerca principalmente indirizzata a delucidare i processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci. Il secondo comprende una serie di attività di consulenza e controllo che concernono la sicurezza e la qualità dei farmaci prima dell'immissione in commercio o destinati alla sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

L'obiettivo comune dei progetti di ricerca svolti nel Reparto è quello di acquisire nuove conoscenze sulla chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e i recettori di membrana che operano la trasduzione di segnali biologici attraverso le G proteine. Utilizzando tecniche di sintesi organica per la progettazione di nuovi ligandi, e di ingegneria genetica per apportare modifiche nella struttura dei recettori, i nostri progetti mirano a raggiungere due principali traguardi.

- Identificare il repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonistica di molecole farmacologicamente attive.
- Accertare il tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e quale ruolo svolga nel determinare l'efficacia dei farmaci.

Fine ultimo di tali studi è trovare nuove strategie per la sintesi di farmaci terapeuticamente attivi attraverso il disegno razionale di molecole mirate ad influenzare selettivamente solo gli aspetti terapeuticamente vantaggiosi delle proprietà funzionali dei recettori.

Progetti di ricerca

- Sintesi di nuove molecole per lo studio della omo- ed etero-oligomerizzazione del recettore Oppioide della Nocicettina.
- Applicazione della risonanza magnetica nucleare a studi di interazione farmaco-recettore: screening di nuovi modelli molecolari.
- Studi basati sul *transfer* di energia di risonanza della luminescenza (*Bioluminescence Resonance Energy Transfer, BRET*) per visualizzare le interazioni tra proteine coinvolte nella trasduzione del segnale in risposta all'attivazione dei recettori dei farmaci in cellule viventi.
- Analisi dell'efficacia differenziale dei farmaci nell'attivare diverse proteine di trasduzione del segnale (G proteina e arrestina) per identificare molecole capaci di indurre selettivamente un ristretto repertorio di risposte cellulari.

- Applicazione di tali strumenti all'indagine di recettori farmacologici con un alto grado di interesse terapeutico. Questi includono: i) il recettore della serotonina 4 (5-HT₄R), che abbonda nelle strutture limbiche dell'SNC ed è un potenziale *target* per nuovi farmaci attivi nell'Alzheimer, anoressia, e sindromi ansiogene; ii) i recettori delle chemochine prokineticine (PKR1/PKR2) che mediano angiogenesi e chemiotassi e le cui mutazioni sono associate a sindrome di Kallmann; iii) i recettori della nocicettina (NOP), coinvolti nel controllo di stimoli nocicettivi, nell'apprendimento e nell'ansia.

Attività di controllo e valutazione

- Attività nell'ambito della Convenzione con l'AIFA: valutazione del modulo III (Qualità) del *Common Technical Document* (CTD) e stesura del relativo *Assessment report* di prodotti medicinali in fase di registrazione.
- Rapporti di valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase I (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione di dossier di radiofarmaci come procedura nazionale (per la parte di qualità), partecipazione al gruppo di lavoro dei radiofarmaci all'AIFA.
- Valutazione di dossier di principi attivi di farmaci nell'ambito del progetto di Pre-qualificazione dei farmaci della WHO.

Altre attività

- Sintesi su richiesta di standard farmacologici.
- Consulenza su problemi riguardanti la chimica organica di sintesi.
- Consulenza su problemi riguardanti la verifica strutturale di composti organici mediante tecniche di RMN.

Reparto Farmacopea e qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei

Missione

Contribuire ad assicurare, in collaborazione con l'AIFA e con il Ministero della Salute, la qualità e la sicurezza dei prodotti medicinali e dei prodotti cosmetici in circolazione nel nostro Paese.

Attività di ricerca e controllo

- Messa a punto di metodi innovativi per la verifica della qualità chimica dei prodotti oggetto di controllo, con particolare riguardo all'impiego delle apparecchiature di gas-massa.
- Partecipazione ai tavoli di consultazione europea sui prodotti cosmetici.
- Analisi di revisione dei prodotti cosmetici.
- Collaborazione con le ARPA regionali in materia di prodotti cosmetici.
- Consulenza tecnica per la lotta alla contraffazione dei prodotti cosmetici.
- Collaborazione tecnico-scientifica all'attività ispettiva dei siti di produzione dei medicinali condotta dall'ISS in collaborazione con l'AIFA.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro Interdipartimentale sui Cosmetici (con il Dipartimento AMPP).
- Coordinamento delle attività della Farmacopea che hanno sede in ISS (segreteria della Commissione permanente della Farmacopea italiana). Farmacopea europea.

Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina Generale

Missione

- Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura
- Studio delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, immunitarie, degenerative e tumorali
- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie
- Studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare
- Studio delle capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare e con la regolazione del sistema immunitario
- Immunofarmacologia e farmacologia dei tumori.

Attività istituzionale e di controllo

- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA)
- 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.

Convenzioni

- Laboratori di Metabolomica, Istituto San Gallicano, Roma
- Laboratori di Patologia cellulare e molecolare, Istituto San Raffaele alla Pisana
- *European Research Institute for Integrated Cellular Pathology* (ERI-ICP).

Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione

Il Reparto svolge attività di valutazione, controllo e ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipa alle attività di IMPACT Italia, la *task-force* nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.

Missione

- Partecipare al programma annuale di farmacovigilanza
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto
- Coordinare le 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 ricerca

- Studio dei parametri che influiscono sulla 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*).

- Studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza 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 FARM.

Attività di valutazione e di controllo

- 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 contraffazione farmaceutica
- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea OMCL-EDQM
- 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)
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier regolativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di radiofarmaci
- Espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione
- 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 15/7/2004; Gruppo di lavoro nazionale 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 – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità controllo post-marketing. Coordinamento delle valutazioni chimico-farmaceutiche dei medicinali

Missione

- Svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci
- Coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di farmacovigilanza.

Attività di ricerca

- Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime

- Sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime
- Sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali (in particolare sostanze antitumorali, antivirali, anti-MAO)
- Analisi HPLC di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.

Attività istituzionali e di controllo:

- Partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di esperti della Farmacopea europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi
- 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 nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse
- Valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I
- Coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea
- Attività di controllo connesse alla Rete europea EDQM-OMCL relativamente ai farmaci chimici per uso umano
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

Reparto Ricerca per la salute del bambino

Obiettivi

- Promozione e tutela della salute del bambino; studi sui meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva
- Caratterizzazione di malattie ad elevato impatto sociale quali malattie dell'SNC, malattie infiammatorie e degenerative, malattie oncologiche, al fine di sviluppare: i) conoscenze trasferibili all'applicazione medica; ii) metodologie diagnostiche innovative; iii) strategie terapeutiche per il trattamento di malattie dell'età evolutiva
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie dell'SNC (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci utilizzati come *off-label* in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche. Studi di confronto con farmaci generici in modelli sperimentali di malattie dell'età evolutiva.

Attività di ricerca

- Valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci ad uso pediatrico
- Identificare nuove strategie per la diagnosi e la terapia di malattie del bambino
- Identificare nuovi approcci alla terapia del dolore in età pediatrica
- Farmacologia dei disturbi dell'umore
- Farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento
- Neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica
- Ricerca e sviluppo di terapie oncologiche in pediatria.

Attività istituzionali e di controllo

- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia
- Linee guida per registrazioni multistato
- *Assessment report* - comma C
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale
- Studio di effetti avversi di farmaci.

Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali, farmaci biologici

Missione

- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali vegetali, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici
- Studio dei fondamenti e delle metodiche in uso nelle medicine tradizionali
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una “impronta digitale” (*fingerprint*) della specie botanica allo studio
- Valutazione qualitativa della sicurezza dei prodotti a base di erbe presenti sul mercato
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, in colture cellulari (epiteliali, neuronali e del sistema immune) allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci
- Valutazione della possibilità di utilizzare tossine batteriche come farmaci innovativi per patologie legate a processi degenerativi, al differenziamento e alla senescenza

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
- Sviluppo di modelli *in vitro* per l’analisi morfologico-cellulare degli effetti di sostanze naturali vegetali con possibile attività farmacologica
- Individuazione delle piante o delle sostanze naturali di origine vegetale presenti negli additivi per l’alimentazione animale usati a fini terapeutici
- Identificazione di molecole funzionali in erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane
- Acquisizione d’informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali
- Studio delle capacità delle tossine batteriche di interferire con: i) processi cellulari di differenziamento e trasformazione; ii) processi degenerativi e di senescenza; iii) induzione di morte cellulare per apoptosi o autofagia
- Sviluppo di modelli cellulari per l’analisi morfologica e molecolare degli effetti di tossine batteriche con possibile attività farmacologica
- Esportazione su cellule primarie derivate da animali da esperimento, dei risultati ottenuti *in vitro*.

Attività istituzionale e di controllo

- Valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali secondo le normative vigenti

- Attività di consulenza richieste dalle Autorità giudiziarie 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 EMA) e di registrazione nazionale (AIN)
- Valutazione e redazione di pareri, in qualità di esperti per la parte farmaco-tossicologica, sulla documentazione bibliografica (*Module 4 – Nonclinical studies*) allegata alle procedure di registrazione basata sull'impiego tradizionale di medicinali di origine vegetale
- Valutazione di piante e derivati destinate all'uso umano
- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali e attività didattiche nell'ambito di insegnamenti universitari
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore
- Attività brevettuale
- Valutazione, in qualità di esperti, di progetti nazionali e internazionali per agenzie pubbliche di ricerca.

Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I

Missione

- Coordinamento dell'attività di consulenza tecnico scientifica del Dipartimento, relativa alla valutazione non clinica dei farmaci
- Attività di Segreteria tecnico-scientifica della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I
- Attività di formazione sugli strumenti per la valutazione degli aspetti regolatori non clinici alla base della registrazione dei farmaci
- Consulenza e valutazione su problematiche, inerenti la produzione, industriale e galenica, la sperimentazione e le autorizzazioni all'immissione commercio di radiofarmaci
- Studio i prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale.

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 e sul sistema nervoso colinergico
- Studio delle sostanze naturali di origine vegetale: 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 documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi degli aspetti regolatori. Informazioni sulla normativa (*Help Desk*): creazione di un sito web dedicato a fornire informazioni aggiornate regolatorie relative a studi clinici di fase I – *First-in-Man*, al fine di ottimizzare i tempi di ingresso in clinica attraverso la ricerca traslazionale-Programma ISS-ACC.

Attività istituzionali e di controllo

– Fase I

Attività di segreteria scientifica (tre unità di personale) e amministrativa (una unità di personale) della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e 200/2007):

- Validazione e istruttoria delle richieste di ammissibilità
- Audizioni *pre-submission*
- Docenza a corsi e master in discipline regolatorie
- Formazione e aggiornamento esperti ISS
- 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 2/3/2004
- 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 ispettive

- Attività ispettiva relativa alla GMP di radiofarmaci in accordo al DL.vo 219/2006 art. 53, comma 12
- Attività ispettiva per il Ministero della Salute con funzione di coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale, per la conformità ai principi della Buona Pratica di Laboratorio (BPL) in accordo al DL 50 del 2007 e del Decreto del Ministro della Salute del marzo 2008.

– Attività di valutazione/controllo

- Valutazione del 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*
- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN)
- Stesura dei rapporti di valutazione per la parte non clinica degli *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) per sperimentazioni cliniche di fase I, ai sensi del DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DLvo 200/2007
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party, SWP*) dell'OECD e del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi (*European Centre for the Validation of Alternative Methods, 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 27/1/1992
- Emissione di pareri in merito agli aspetti farmacotossicologici 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 e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate (MIPI) 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 dell'*European Center for Disease Control*) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più 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 2010

Nel 2010 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 2010 si è fatto fronte con successo a interventi relativi a nuove epidemie causate da virus esotici (virus 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 2010, 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 alla coda della pandemia influenzale da virus A/H1N1 e alla ricorrenza stagionale della stessa. 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 2010 sono inoltre proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale, e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle 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 Mali), 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 svolta 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, infezione da EBV e SM e zoonosi). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie (CCM) 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'*European Centre for Disease Prevention and Control* (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

Attività di ricerca

Il Reparto Epatiti virali ha svolto nel 2010 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, caratterizzazione molecolare, epidemiologia e patogenesi delle infezioni da virus epatitici.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali (anche di recente identificazione) e di varianti virali è stata effettuata nell'ambito di specifiche indagini, sia su scala nazionale sia, in collaborazione, in Paesi in via di sviluppo.

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

- Studi di caratterizzazione genomica e analisi filogenetica di virus dell'epatite, ivi inclusi i virus di più recente caratterizzazione (HEV).
 - Studio dell'evoluzione dei *pattern* epidemici anche conseguenti a modificazioni di comportamenti e spostamenti di popolazioni.
 - Studio dei profili di microRNA in linfomi non-Hodgkin associati ad infezione di epatite B (*Hepatitis B*, HBV) ed epatite C (*Hepatitis C*, HCV) e predizione di geni *target* con approcci computazionali.
 - 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 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*.
- I risultati sono stati oggetto di diverse pubblicazioni su riviste internazionali.

Attività istituzionali

Le attività istituzionali svolte nel Reparto sono relative a:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN (particolarmente diagnosi di infezioni acute da HCV, da epatite virale A – *Hepatitis A virus*, HAV, e da epatite virale E – *Hepatitis E virus*, 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 18/2/1977, n. 44 (Accordo di collaborazione MIPI-CRIVIB 2009).
- Controllo e certificazione dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE, al DL.vo 8/9/2000 n. 332 e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Pareri
- Studi collaborativi

Le attività istituzionali sono di seguito documentate:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN:
 - Rilevamento di HCV-RNA, mediante RT-PCR e Analisi filogenetica, su campioni di siero umano inviati dall'Istituto di Urologia "U. Bracci" Emodialisi, Policlinico Umberto I, Roma Certificato N. EPA/71 del 27/1/2010, allegato alla lettera 002564/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di Anti-HBs, mediante metodo Immunoenzimatico quantitativo, su campione di siero umano inviato dall'Unità di Epidemiologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma, Certificato N. EPA/72 del 10/2/2010, allegato alla lettera 005567/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di HEV-RNA, mediante RT-PCR, su campione di siero umano inviato dall'Unità di UOC di Malattie Infettive C, Policlinico Umberto I, Roma. Certificato N. EPA/73 del 15/2/2010, allegato alla lettera 005865/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di HEV-RNA, mediante RT-PCR, su campione di siero umano inviato dalla Clinica di Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia. Certificato N. EPA/74 del 23/3/2010, allegato alla lettera 0012338/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di Anti-HBs, mediante metodo Immunoenzimatico quantitativo, su campioni di siero umano inviati dall'Unità di Epidemiologia Ospedale Pediatrico

- Bambino Gesù Roma, Certificato N. EPA/75 del 06/5/2010, allegato alla lettera 0019079/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di HAV-RNA, mediante RT-PCR, su campione di siero umano inviato dal Comprensorio Sanitario, Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Bolzano. Certificato N. EPA/76 del 24/5/2010, allegato alla lettera 0020701/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di HEV-RNA, mediante RT-PCR, su campione di siero umano inviato da Medicina d'Urgenza Presidio Ospedaliero di Foligno. Certificato N. EPA/77 del 24/5/2010, allegato alla lettera 0020702/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di HEV-RNA, mediante *Real-Time*, su campione di siero umano inviato dall'Istituto di Malattie Infettive, Università degli studi di Sassari. Certificato N. EPA/78 del 13/7/2010, allegato alla lettera 0028046/MIPI-DIA1.
 - Rilevamento di HEV-RNA, mediante *Real-Time*, su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive B, Policlinico Umberto I, Roma. Certificato N. EPA/79 del 22-10-2010, allegato alla lettera 0044208/MIPI-DIA1.
 - 10. Rilevamento di HEV-RNA, mediante *Real-Time*, su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive B, Policlinico Umberto I, Roma. Certificato N. EPA/80 del 3/11/2010, allegato alla lettera 0045249/MIPI-DIA1.
- Controllo *post-marketing* dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 18/2/1977, n. 44:
- Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-epatite B, Infanrix Hexa lotto A21CA640B Sc. 05/2011, GlaxoSmithKline, inviato il 3/2/2010 Prot. 0004277 dai NAS di Latina.
 - Vaccino anti-epatite B Engerix B lotto AHBVB825BI Sc. 05/2012, GlaxoSmithKline, inviato il 31/5/2010 Prot. 0024038 dai NAS di Roma.
 - Vaccino anti-epatite A Epaxal lotto 3001695.01 Sc. 07/2012, Berna Biotech, inviato il 9/7/2010 Prot. 0030908 dai NAS di Perugia.
 - Vaccino anti-epatite B Infanrix Hexa lotto A21CA699B Sc. 11/2011, GlaxoSmithKline, inviato il 7/9/2010 Prot. 0037705 dai NAS di Viterbo.
 - Vaccino anti-epatite B HBVAXPRO lotto NM47780 Sc. 09/2012, Sanofi Pasteur MSD, inviato il 16/9/2010 Prot. 0038894 dai NAS di Padova.
 - Vaccino anti-epatite B Engerix B lotto AHBVB899AA Sc. 01/2013, GlaxoSmithKline, inviato il 6/10/2010 Prot. 0041735 dai NAS di Torino.
 - Vaccino anti-epatite A Havrix lotto AHAVB449BF Sc. 01/2013, GlaxoSmithKline, inviato il 6/10/2010 Prot. 0041736 dai NAS di Torino.
- Controllo e certificazioni dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* in base al DL.vo 8/9/2000 n. 332 e CTS 2002/364/EC del 7/5/2002:
- Parere richiesto dal Ministero della Salute Dip. Dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici, Ufficio IV-Diagnostici *in vitro* relativo all'incidente occorso con apparecchio per misurazione glucosio nel sangue denominato ACCU-CHEK MOBILE ser. U800120636 Ditta *Roche Diagnostics* SpA Prot. 0035032 del 3/8/2010.
 - Parere richiesto dal Ministero della Salute, Dip. dell'Innovazione, Direzione Generale dei Farmaci e dispositivi medici, Ufficio IV-Diagnostici *in vitro*, relativo all'incidente occorso con apparecchio per misurazione glucosio nel sangue denominato ACCU-CHEK MOBILE ser. U800120636 Ditta *Roche Diagnostics* SpA Prot. 0039512 del 21/9/2010.
- Pareri:
- Parere richiesto dal Dipartimento FARM in relazione alla specialità medicinale DOLENIO. Procedura di mutuo riconoscimento DK/H/1580/01/MR del 21/6/2010.

- Studi collaborativi:
 - *WHO Collaborative Study to Evaluate a Hepatitis B Virus Genotype Panel* (HBsAg Tests). N. di protocollo 4110/MIPI. 06 del 27/1/2011. Campione n. 187/11.

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 telefonico di strutture pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato, su tematiche sanitarie emergenti;
- Coordinamento reti: *National Focal Point* italiano, network di oltre 60 esperti su tematiche inerenti la 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 CE.

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 i seguenti ambiti:

- Efficacia, attività e sicurezza di:
 - Vaccini antinfettivi,
 - Adjuvanti,
 - 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.
 - *ECDC Project* per migliorare la capacità dei laboratori europei a sorvegliare le infezioni da *Clostridium difficile*. Il lavoro dei laboratori europei di riferimento prevede di migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il *know how* per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C. difficile*.
- 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 *RealTime* 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 *Multi Locus 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 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 d'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. Una 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 *toxintyping* vengono studiati i meccanismi di resistenza agli antibiotici e i principali fattori di adesione a cellule intestinali.
- 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*, *Leptospira* 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*, *multiplex* PCR, 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 neonatali 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 prima e seconda linea.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di potenziali candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis* e valutazione dei meccanismi di protezione e/o di patogenesi mediante infezione *in vivo* in modelli murini.
- 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 una ampia ceppoteca di ceppi del genere *Leptospira*.

- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenze clinicamente rilevanti. Studio *in vitro* e in impianti idrici dell'attività di disinfettanti chimici e di origine naturale contro Legionella.

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 l'aterosclerosi. 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 verso allergeni di rilevanza clinica nella sensibilizzazione spontanea di pazienti allergici. In questo settore, evidenze derivate da studi epidemiologici e sperimentali hanno condotto all'ipotesi che la stimolazione del sistema immunitario da parte di prodotti microbici possa contribuire alla prevenzione e alla terapia di patologie immunodisregolative quali appunto le malattie allergiche. Con questo presupposto sono state studiate le proprietà immunomodulanti di batteri non patogeni e di loro prodotti e componenti, valutando l'attività immunomodulante preventiva e terapeutica di estratti di miscele probiotiche somministrati per via mucosale nei modelli murini sopra descritti.

L'attività di ricerca nel campo delle malattie autoimmuni comprende lo studio di patologie d'organo (diabete di tipo1, tiroidite, malattie infiammatorie croniche dell'intestino). 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). Questa attività si integra con lo studio, in modelli animali di malattia, di interventi terapeutici innovativi mirati alla prevenzione e terapia delle patologie in studio.

La ricerca nel campo delle malattie con componenti autoimmuni si concentra sullo studio delle componenti autoimmuni associate ad aterosclerosi. 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.

Un nuovo settore di ricerca è stato avviato di recente nel Reparto, sviluppato in seguito alla notevole espansione delle nanotecnologie in ambito biomedico e sanitario e dalla conseguente possibilità che i nanomateriali possano costituire una crescente fonte di rischio sia dal punto di vista ambientale che sanitario, per la valutazione del quale non esistono ancora linee guida armonizzate. L'uso di nanoparticelle (NP) in medicina è una promettente metodologia, ma studi preclinici hanno dimostrato che specialmente nel caso di somministrazione parenterale esse possono interagire con il sistema immunitario interferendo sia positivamente che negativamente sulla risposta immune o esercitando effetti tossici sulle sue componenti cellulari e sulle sue funzioni. In questo ambito, ci si propone quindi di valutare diversi parametri mediante studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali, che includono:

- l'immunogenicità di NP somministrate *in vivo* con o senza adiuvanti attraverso differenti vie di somministrazione;
- l'attività immunomodulatoria su cellule del sistema immunitario in sistemi di co-cultura *in vitro* o dopo somministrazione *in vivo*;
- l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati.

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 91/99, 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 GMP.

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.), attività diagnostica (parassitologica, sierologica e molecolare) sui parassiti del tratto gastroenterico e tissutale in campo umano e, relativamente alle zoonosi anche in campo animale. 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'UE 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*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli Stati membri dell'UE e dei Paesi in via di sviluppo. Il Reparto produce e vende in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency test*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto svolge attività istituzionali e di ricerca inerenti il 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.

Partecipa, in qualità di WHO-NIC (Centro di Riferimento Nazionale della 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 caratterizzazione sierologia dei virus influenzali nella popolazione italiana: valutazione del grado di omologia antigenica e genetica fra i ceppi circolanti e i ceppi;
- pianificazione delle campagna annuale 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 la proprie strutture di personale afferente ai Centri periferici di collaborazione;
- invio in modo periodico e continuo di risultati della propria attività per l'aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (WHO e ECDC-Tessy).

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.

Inoltre, il Centro svolge attività di monitoraggio della farmaco-suscettibilità dei virus influenzali stagionali circolanti sul territorio nazionale.

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 nella 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, che si possono così riassumere:

- interrogazioni parlamentari
- formulazione di pareri, su richiesta del Ministero della Salute, su tutte le problematiche relative alla qualità dei vaccini influenzali e al loro impiego
- valutazione di dispositivi diagnostici per la diagnosi di laboratorio di virus influenzali umani circolanti in periodo epidemico, per l'identificazione delle varianti antigeniche emergenti, da includere nel vaccino di nuova formulazione

Le attività del Reparto, inoltre, vengono espletate nell'ambito di numerosi Progetti di ricerca finanziati a livello nazionale e/o europeo.

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'ISHAM (*International Society Human Animal Mycology*) sulle vaginiti da *Candida* con i seguenti gruppi:
 - Stavroula Antonopoulou, Greece, Research Fellow, Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens.
 - Aristeia Velegraki, Greece, Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens.
 - Jose Pontón and Guillermo Quindos, Spain, Universidad Pais Vasco, Bilbao.
 - Daniel Poulain, France, Physiopathologie des Candidoses, Faculté de Medecine, Pole Recherche1.
 - Jack Sobel, USA, Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine.

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 genomica 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 e meccanismi di evasione immunologica.

Questa area di ricerca riguarda:

- Sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai Papillomavirus (HPV) e loro sperimentazione in modelli preclinici. Studio di vaccini terapeutici innovativi basati su antigeni ricombinanti di HPV16 prodotti in pianta, batteri e cellule di mammifero. Sviluppo di sistemi di espressione basati su *virus-like particle* (VLP) per il *delivery* dell'antigene tumorale HPV16 E7: uso di particelle vuote di HIV-1, uso di vettori lentivirali integrasi-difettivi. Studi di immunogenicità in topo della proteina HPV16 E7 adsorbita su microparticelle lamellari biodegradabili di polilattide.
- Studi di popolazione riguardanti la risposta anticorpale contro HPV nell'infezione naturale e dopo vaccinazione.
- Studi su una possibile correlazione tra infezioni da HPV e tumori uroteliali.
- Sviluppo di anticorpi in formato a singola catena (*single-chain*) specifici per le proteine di HPV. Studi, *in vitro* e in modelli preclinici, del possibile impiego di 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.

Questa area di ricerca riguarda i determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, HPV, HCV, WNV, FLU con particolare riferimento alla stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon. Viene in particolare studiata l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi.

- Identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza.
- Identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nell'inibizione della funzione della proteina NS1 del virus dell'influenza – Controllo trascrizionale di citochine e *Pattern Recognition Receptor* coinvolti nelle 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 del ruolo di fattori di trascrizione della famiglia IRF nella plasticità delle cellule T in condizioni fisiologiche e patologiche. Lo studio riguarda la possibilità di indirizzare il differenziamento di specifici *subset* di cellule T mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni master di ogni specifico *subset*.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza degli alimenti e patologie nutrizionali. Il Dipartimento ha come missione 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
- Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio
- 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.

Il Dipartimento è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio europeo di riferimento (EU-RL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina, il Laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale 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, la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

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

- punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra l'EFSA e l'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 (a contaminanti ambientali, da processo o da trattamento), i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e stato di salute dell'uomo.

L'attività istituzionale del Dipartimento è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi (biologici, chimici, tossicologici, 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 e valutazione dei rischi emergenti e il supporto scientifico per la gestione delle emergenze, in collaborazione con enti internazionali (WHO, *Food and Agriculture Organization* – FAO, *Codex Alimentarius*, OCSE), la Commissione Europea e le strutture dell'SSN.

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;
- 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 nello sviluppo della normativa;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi;
- raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (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 la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, la magistratura e 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 dei prodotti chimici sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente;
- 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 20/01/01, n.70, art. 2,1.

Resoconto attività 2010

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

– *Sanità pubblica veterinaria*

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l’epidemiologia di infezioni animali batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi), virali (influenza aviare e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico o potenzialmente tale. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC e salmonella. Nell’ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori europeo (EU-RL) e nazionale (LNR) di riferimento per *E.coli* e del 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, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l’uomo di agenti infettivi degli animali.

– *Sicurezza degli alimenti*

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l’esposizione di gruppi particolarmente a rischio (es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché di OGM e micotossine negli alimenti. Nell’ambito della contaminazione microbiologica e dell’igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio di alimenti.

L’attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale. Nel campo dell’informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del “Pacchetto igiene”.

Sono proseguite le attività dell’EU-RL per gli Elementi chimici in alimenti di origine animale, degli LNR per la Qualità e sicurezza del latte, per le Contaminazioni virali dei

molluschi, per le Micotossine, per i Metalli, per i Residui e per gli Idrocarburi policiclici aromatici, per il Botulismo.

– *Patologie nutrizionali*

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio. Sono proseguite le ricerche mirate allo studio dei meccanismi fisiologici, metabolici, cellulari e molecolari attraverso cui la nutrizione e l'esercizio fisico modulano i processi d'invecchiamento e le patologie croniche associate all'invecchiamento e agli scorretti stili di vita. In particolare sono in corso studi sull'effetto della restrizione calorica e proteica sul metabolismo, il sistema cardiovascolare e l'eziopatogenesi di alcune forme tumorali.

È stato studiato il ruolo di lipidi ossidati nell'insorgenza dell'insulino-resistenza, e l'effetto protettivo esercitato dai polifenoli.

– *Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)*

Nel corso del 2010 sono state realizzate le seguenti attività:

- È stata ottenuta l'estensione dell'accreditamento per alcuni gruppi di prove effettuate nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dagli LNR.
- È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Inoltre è stata realizzata un'interfaccia web per l'inserimento dei dati da parte dei laboratori partecipanti ai circuiti interlaboratorio organizzati dall'EU-RL VETEC.
- È stato completato il processo di internalizzazione delle attività di taratura. A tale scopo è stato acquistato il sistema per la taratura delle micro pipette, sono state redatte le procedure di taratura ed è stato formato e addestrato il personale. Il sistema è utilizzabile anche da altri Dipartimenti e Centri dell'ISS.
- Sono stati organizzati corsi di formazione interni per la formazione e l'aggiornamento del personale inserito nell'SGQ.

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 relativi a:

- Laboratorio nazionale di riferimento per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (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.

- Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB) (circolare Min. Sanità n. 9 del 1/7/1996). Il Centro, attivo 24h/24h, 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 2, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, cancro, 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 l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

Reparto Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli

sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui 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 EST 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 alla alimentazione anche attraverso l'uso di idonei indicatori biologici.

Presso il Reparto operano:

- Laboratorio nazionale di riferimento per i metalli pesanti;
- Laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale;

e Sezioni di:

- 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 di ricerca sull'applicazione di microrganismi utili (e/o loro metaboliti) nell'industria alimentare ai fini della sicurezza.

Studia altresì i fattori di patogenicità e virulenza di batteri patogeni contaminanti alimentari Gram positivi, in particolare da *L. monocytogenes* e clostridi neurotossigeni e ne valuta il rischio. Valuta l'effetto di bioconservanti *in vitro* e *in vivo* in matrici alimentari di origine animale e vegetale. Valuta altresì l'andamento della antibiotico resistenza di patogeni alimentari e di microrganismi saprofiti in quanto questi ultimi non solo costituiscono una riserva di geni di resistenza trasferibili ai batteri patogeni, ma un più efficiente indicatore del tipo di resistenze circolanti.

Il Reparto svolge inoltre attività di controllo (revisione, ripetizione, sorveglianza), pareri in ambito di sicurezza, igiene e qualità alimentare per i parametri di pertinenza. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. È Laboratorio nazionale di riferimento per latte e derivati e afferisce al Laboratorio nazionale di riferimento per i residui di antibiotici (B1) e collabora con i Laboratori comunitari di riferimento per le materie di pertinenza.

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo delle micotossine e degli organismi geneticamente modificati in alimenti e mangimi. Relativamente alle micotossine effettua la valutazione del rischio da micotossine note ed emergenti; studia i sistemi di prevenzione della

contaminazione e le problematiche legate alla diagnostica tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre modelli di campionamento e valida metodi di analisi per le micotossine (anche multianalita e/o multimatrice) nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Il Reparto è sede del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine e opera in ottemperanza all'art. 33 del Regolamento 882/2004.

Relativamente agli OGM studia le problematiche legate al campionamento e alla diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi; effettua la validazione di metodi e partecipa a studi di validazione organizzati dal Laboratorio comunitario di riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR). Studia le problematiche legate alla valutazione del rischio e alla tracciabilità degli OGM nella filiera agro-alimentare e valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate.

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 di tossinfezioni nell'uomo e nei prodotti alimentari. L'attività di ricerca si esplica principalmente attraverso la partecipazione a progetti nazionali ed europei che si occupano di tematiche relative alla sicurezza alimentare. L'attività di controllo istituzionale di tipo analitici si esplica principalmente attraverso l'esecuzione di revisione/ripetizione, sorveglianza relative alle contaminazioni da batteri e virus negli alimenti e nelle acque minerali e imbottigliate per i campi di competenza non coperti dai laboratori o dai centri di riferimento presenti nel Dipartimento.

Rilascia pareri in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare nell'ambito del Sistema di Allerta Europeo Rapido (RASFF).

Partecipa alla stesura della relazione annuale e della programmazione annuale del Piano Integrato Nazionale dei Controlli (MANCP) come previsto dal Regolamento europeo 882/04. Promuove la diffusione di informazioni presso i soggetti istituzionali e i consumatori e partecipa all'attività didattica e di formazione 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 dei possibili rischi per la salute derivanti da contaminanti, residui e sostanze naturali potenzialmente presenti nelle catene alimentari, con particolare riferimento a interferenti endocrini ed elementi in traccia, 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 danno 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, la tossicologia dei nanomateriali e la valutazione rischio-beneficio di alimenti in toto e componenti alimentari.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per l'analisi del rischio in sicurezza alimentare, e in primo luogo con l'EFSA, 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 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 i 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, avvalendosi 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 2010

La descrizione dell'attività del Dipartimento TES è articolata per Reparti:

- *Reparto di Bioingegneria cardiovascolare*
L'attività del Reparto ha riguardato: i) valutazione e controllo dei rischi derivanti da utilizzo di metodiche di *imaging* a risonanza magnetica in pazienti con dispositivi medici impiantabili attivi (AIMD) quali pacemaker e defibrillatori, in particolare è stata condotta un'analisi dei fattori strutturali determinanti per il riscaldamento indotto dalla radiofrequenza di una risonanza magnetico nucleare (RMN) su elettrocatereteri; ii) studio dei segnali elettrocardiografici sia per la predizione che per l'identificazione di eventi aritmici, in particolare implementazione, ingegnerizzazione e attività di brevettazione degli algoritmi di riconoscimento della fibrillazione atriale a partire dal segnale pulsossimetrico, ed estrazione di fenotipi clinici di aritmie cardiache, e conseguente associazione con il relativo genotipo, mediante un approccio multiscale; iii) la

valutazione della problematica della compatibilità elettromagnetica dei sistemi *wireless* RFID nel contesto clinico mediante sia un approccio sperimentale, che di inquadramento dell'aspetto normativo/regolatorio; iv) messa a punto di algoritmi e strumentazione per lo studio della funzione neurovegetativa mediante *functional MRI*; v) telemedicina per la continuità assistenziale domiciliare di pazienti post-evento cardiovascolare acuto; vi) certificazione di tipo di dispositivi medici impiantabili attivi cardiovascolari.

– *Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative*

Il Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative, sia per ricerca scientifica che per controllo istituzionale, ha maturato esperienze di valutazione dei Dispositivi Medici (DM) per il sistema cardiovascolare, l'apparato locomotore e gli ausili protesici per assistenza (es. acustici e motori), ed esperienza di telemetria e *health technology assessment* dei servizi di (tele)riabilitazione e telemedicina.

Con l'attività svolta il Reparto ha conseguito esperienze rilevanti per la qualità della vita dei pazienti (domiciliazione dei servizi, teleconsulto, teleassistenza e teleriabilitazione, soluzioni *wireless* e indossabili, supporto di terza parte alle sperimentazioni cliniche, innovazioni nell'ambito della cardiocirurgia specialmente pediatrica, valutazione dei rischi di dispositivi medici innovativi (TAVI), simulazione di situazioni potenziali di rischio a danno dell'apparato locomotore, innovazioni nella metodologia di *assessment* tecnico di dispositivi per l'analisi del gesto motorio e per la valutazione di efficacia di soluzioni terapeutiche (anca).

L'attività svolta ha riguardato in particolare i seguenti ambiti:

- sviluppo di laboratori sperimentali per la valutazione tecnologica di DM e innovazioni tecnologiche presso le istituzioni con le quali il Reparto già da anni collabora (es. per il Ministero della Salute sono stati realizzati laboratori di prova per lenti a contatto, valvole cardiache, protesi articolari, corrosione dei materiali); messa a punto di metodologie e apparati per l'*assessment* tecnico di DM destinati alla diagnosi, alla progettazione e al monitoraggio dell'efficacia di soluzioni ortesiche e protesiche dell'apparato locomotore;
- ottimizzazione dei percorsi assistenziali, terapeutici e riabilitativi nelle patologie che coinvolgono le funzioni motorie, cognitive e cardiovascolari, mediante l'uso di valutazioni di esito, valutazione tecnologica a supporto dell'*Horizons Scanning* e dell'HTA, *assessment* tecnico e valutazione dell'efficacia dell'intervento;
- sviluppo e validazione di metodologie, procedure operative e strumenti per l'implementazione di processi di HTA con specifica applicazione ai servizi di teleriabilitazione;
- standardizzazione e ottimizzazione di procedure e servizi facenti uso di immagini laddove la telemedicina rappresenta un'alternativa ai sistemi tradizionali (tele patologia, tele citopatologia, tele ecocardiografia, tele radiologia);
- continuazione dello sviluppo di soluzioni innovative basate sull'ingegneria tissutale e le nanotecnologie orientate alla riduzione dei rischi dei DM;
- continuazione delle attività di certificazione, vigilanza ed emissione di pareri a supporto della autorità competente nell'ambito dei DM di competenza (per es. valvole cardiache protesiche, stent cardio-vascolari, protesi vascolari, condotti valvolati, anelli per annuloplastica, protesi d'anca e ortesi, impianti acustici cocleari) comprese Commissioni e Gruppi di lavoro per la standardizzazione e la creazione di registri per tecnologie particolarmente critiche (TAVI) o *borderline* (energie fisiche e riabilitative);

- consuntivo annuale pari a 75 Certificati di tipo (allegato III e 3 delle Direttive comunitarie), 111 Certificati di qualità allegato V e 5 delle Direttive comunitarie) assieme al Reparto di Biomateriali e materiali contaminanti;
 - consuntivo annuale pari a 26 pareri emessi ai fini dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica dei DM;
 - consuntivo annuale pari a tre pareri emessi ai fini dell'autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale di DM;
 - disseminazione scientifica a supporto del ruolo istituzionale dell'ISS mediante redazione di report tecnici e linee guida per l'ottimizzazione del contributo terapeutico e riabilitativo delle tecnologie sanitarie.
- *Reparto di Tecnologie per la biologia dei sistemi*
Sono state svolte le seguenti attività:
- Sistemi di membrana: interazione tra membrane lipidiche e macromolecole biologiche
In collaborazione con altri Dipartimenti dell'ISS è stato realizzato lo studio degli effetti biologici indotti su neuroni in coltura da parte una proteina amiloidea usata come modello, studiata precedentemente con metodi biofisico-strutturali: la calcitonina di salmone (sCT). È stato approfondito il meccanismo molecolare alla base dell'effetto neurotossico, individuando due principali fattori chiave: i) la formazione di oligomeri di basso peso molecolare ii) una particolare composizione lipidica dei neuroni maturi detta *raft*;
 - Sistemi cognitivi: processi di integrazione e sincronizzazione multisensoriale nel comportamento umano
 - Studio pilota per lo studio delle attivazioni corticali in compiti di sincronizzazione sensomotoria in relazione alla velocità di esecuzione e mediante la tecnica di magnetoencefalografia.
 - Messa a punto di un paradigma sperimentale per lo studio dell'adattamento percettivo a discrepanze temporali e le sue conseguenze nella sincronizzazione motoria a stimoli multimodali (acustici e visivi). Validazione del paradigma in set di esperimenti comportamentali.
 - Sistemi di calcolo parallelo *in silico* in biomedicina
 - Implementazione e sviluppo di librerie software di calcolo parallelo, potenziamento hardware del *cluster*, applicazioni di psicologia cognitiva e biologia dei sistemi.
- *Reparto di Biomateriali e materiali contaminanti (BMC)*
Sono state svolte le seguenti attività:
- 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.
 - Avvio di un progetto di ricerca, in collaborazione con il Dipartimento di Chimica della "Sapienza" Università di Roma, sulle correlazioni fra caratteristiche chimico-fisiche ed effetti biologici di nano-particelle; saranno considerate le categorie di nano-particelle già attualmente utilizzate, o che prevedibilmente lo saranno fra breve, nei prodotti di consumo e nella produzione di manufatti industriali.

- Prosecuzione, sempre in collaborazione con il Dipartimento di Chimica della “Sapienza” Università di Roma, della messa a punto e della caratterizzazione SEM di *scaffold* innovativi per applicazioni biomediche nel campo della rigenerazione tissutale.
 - Prosecuzione dello svolgimento di attività di ricerca e tesi nell’ambito degli accordi con la “Sapienza” Università di Roma, Facoltà di Medicina e Ingegneria, con Università TorVergata, Facoltà di Ingegneria Medica, con Università Cattolica S. Cuore, Facoltà di Medicina, con Università di Ancona e Trieste, Facoltà di Medicina.
 - Avvio attività del gruppo costituito in base all’Accordo Quadro denominato (*Forum On Regenerative Methods*, FORM) tra ISS, Istituti Ortopedici Rizzoli (IOR), Bologna, “Sapienza” Università di Roma e Università di Roma “Tor Vergata”, Facoltà di Medicina.
 - Prosecuzione dello svolgimento di lezioni e tesi, riguardanti sia caratterizzazione alla SEM sia caratterizzazione alla microtomografia tridimensionale, nell’ambito del Master “Estetica del sorriso e funzione occlusale” in collaborazione con l’Istituto G. Eastman di Roma, l’ISS e la Facoltà di Ingegneria della “Sapienza” Università di Roma.
 - Prosecuzione dell’attività di verifiche biomeccaniche svolte nell’ambito dell’Accordo di collaborazione con il Ministero della Salute “Realizzazione e organizzazione di un laboratorio di valutazione di parametri biomeccanici per dispositivi impiantabili in osso”.
 - Prosecuzione dell’attività di controllo di dispositivi medici impiantabili attivi (DMIA) per elettrocateri impiantabili nell’ambito dell’attività di Certificazione europea di prodotto dell’Organismo Notificato 0373 e dell’attività ispettiva nell’ambito dell’attività di sorveglianza per l’approvazione del Sistema di garanzia della qualità della produzione di DMIA, dell’Organismo Notificato 0373.
 - Attività di controllo (per Dipartimento Farmaco, AIFA) sulla contaminazione da corpi estranei ai farmaci svolta tramite SEM.
 - Prosecuzione della collaborazione sull’attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo potenzialmente ingannevoli e nocivi, nell’ambito della valutazione meccanica e alla SEM dei prodotti indagati e pervenuti per competenza in ISS e nel reparto BMC.
- *Reparto di Tecnologie fisiche in biomedicina*
- Nel Reparto è stata svolta attività di caratterizzazione del metabolismo di cellule umane in coltura, principalmente in relazione agli effetti delle radiazioni ionizzanti, mediante spettroscopia di ¹H Risonanza Magnetica Nucleare (¹H NMR). Il profilo metabolico cellulare è infatti oggi oggetto dello studio della metabolomica, che affianca la genomica e la proteomica: tali studi si orientano a supportare le nuove potenzialità della spettroscopia NMR in ambito clinico. Gli studi condotti hanno permesso di identificare, negli spettri da cellule tumorali umane, nuovi segnali appartenenti al ciclo delle esosammine e correlati ai processi di glicosilazione delle proteine. La quantificazione del glutatione, il principale antiossidante della cellula, ha permesso di approfondire alcuni aspetti del suo metabolismo in cellule caratterizzate da diverso grado di radioresistenza, sia in seguito a irraggiamento con radiazione gamma che con fasci di protoni. Una parte di questi studi ha messo in luce le informazioni complementari che si possono dedurre dalla regione dello spettro caratterizzata dalla presenza dei protoni ammidici, generalmente poco studiata a causa della bassa intensità dei segnali e della dipendenza dal

pH della posizione e dell'intensità dei segnali stessi. Questi segnali possono agire come *biomarker* di effetto o di danno in relazione alla risposta cellulare allo stress, 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'ATP e delle UDP esosammine. Tali informazioni verranno utilizzate sia nell'ambito della radioprotezione che della radioterapia per limitare i danni collaterali connessi all'uso medico delle radiazioni e per comprendere la natura dei possibili effetti nocivi delle radiazioni.

Il secondo aspetto da tenere presente in radioterapia è la dosimetria per il controllo del trattamento radioterapeutico. I sistemi gel dosimetrici sono in continuo sviluppo nel campo della dosimetria per la costruzione di mappe in 3D della dose impartita, caratteristica necessaria per garantire la qualità dei trattamenti di radioterapia oncologica. L'uso di questi dosimetri nella pratica quotidiana è tuttavia ancora difficile a causa della mancata standardizzazione in termini di accuratezza e precisione. È stato studiato un sistema costituito da un gel di agarosio contenente la soluzione di Fricke e il colorante Arancio xilenolo. La dose in 3D è stata determinata mediante lo sviluppo di algoritmi specifici e con un sistema a lettura ottica basato su camere CCD con caratteristiche di rapidità e sensibilità molto elevate.

Nel 2010 è stato inoltre iniziato uno studio in collaborazione con il Dipartimento di EOMM dell'ISS. La ricerca è rivolta a caratterizzare dal punto di vista metabolico cellule staminali isolate da campioni di pazienti affetti da glioblastoma multiforme di grado IV (classificazione WHO), utilizzando le tecniche di RMN messe a punto su linee cellulari stabilizzate di gliomi umani, allo scopo di evidenziarne le caratteristiche spettroscopiche ed eventualmente di mettere in evidenza le caratteristiche metaboliche correlate alla radioresistenza.

Sono infine stati sviluppati criteri di qualità in radioterapia e in radiologia diagnostica, continuando il coordinamento di gruppi di esperti operanti sul territorio. In accordo con la normativa e con i più recenti orientamenti internazionali deve essere posta attenzione particolare rivolta allo sviluppo e messa in opera di programmi di Garanzia della Qualità che non riguardano soltanto i controlli di qualità sulle apparecchiature, ma anche e soprattutto programmi per assicurare che tutto l'iter del paziente sottoposto ad esposizioni sia a scopo diagnostico che terapeutico sia effettuato in condizioni di garanzia della qualità. Sono state elaborate due Linee guida, sulla tele-radiologia e sullo sviluppo di manuali di qualità in radiodiagnostica.

Infine, è stata svolta attività di consulenza in bioetica, sia nel quadro delle attività del Comitato etico dell'ISS (dieci valutazioni), sia con la partecipazione ai lavori del Comitato Nazionale di Bioetica e la stesura di pareri (12 pareri scaricabili da <http://www.governo.it/bioetica/pareri.html>) sia con la partecipazione al Gruppo di lavoro formato da esperti di Bioetica su richiesta della Commissione UE, che ha portato alla stesura del documento *Research Ethics: A comprehensive strategy on how to minimize research misconduct and the potential misuse of research in EU funded research* (ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/misconduct-misuse_en.pdf).

Nell'ambito delle attività scientifiche sono state completate e discusse due tesi di specializzazione in Fisica sanitaria, presso la Scuola di Fisica sanitaria della "Sapienza" Università di Roma:

- Studio con RMN dei *marker* di radiosensibilità cellulare
- Dosimetria tridimensionale per radioterapia a mezzo di Fricke-gel rivelato otticamente.

– *Reparto di Fisica e tecnologia nucleare per la salute*

Prosegue lo sviluppo di un sistema di diagnostica del fascio impulsato di protoni per adronterapia generato da acceleratore lineare (TOP-IMPLART); è stato definito il sistema di lettura 2dimensionale a pad e completato il test dell'elettronica multi portata. Avvio dell'attività di definizione del sistema di controllo per il sistema di adronterapia.

Nell'ambito dell'*imaging* molecolare con radionuclidi si sta conducendo l'attività di calibrazione e caratterizzazione di un sistema SPECT per lo studio di patologie cardiovascolari su modelli animali e per la diagnosi precoce di tumori.

Il Reparto è coinvolto nell'attività di ricerca di base in fisica nucleare sperimentale, che include lo sviluppo di un rivelatore di particelle cariche in tecnologia GEM del quale è in corso la fase di test e caratterizzazione su prototipo. Si è altresì proceduto alla messa a punto di un rivelatore 4pi per esperimenti con fotoni. Tali tipologie di rivelatori possono trovare impiego in applicazioni mediche e ambientali.

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*

Nel corso del 2010 sono continuati gli studi volti a determinare il *timing* dell'effetto *bystander* in fibroblasti umani AG01522. Gli *end point* analizzati sono stati: inattivazione clonogenica, induzione di micronuclei e danno al DNA (misurato mediante immunofluorescenza per la determinazione dell'istone H2AX fosforilato, indice della presenza di rotture della doppia elica). Gli esperimenti sono stati effettuati irradiando cellule con fasci di fotoni e particelle alfa presso l'ISS. È stato utilizzato sia l'approccio del trasferimento di terreno (contenente "fattori" rilasciati da cellule irradiate) che quello della co-coltura. Sono proseguiti anche gli studi sulla presenza di un effetto *bystander* indotto da fotoni in promielociti umani HL60. In questo caso gli *end point* di interesse sono stati l'induzione di micronuclei e l'induzione di differenziamento *in vitro*.

Sono stati effettuati anche studi sulla risposta adattativa in fibroblasti umani AG1522 irradiati con una *priming* e una *challenging* dose di raggi gamma in funzione dello stato proliferativo cellulare. Alcuni esperimento hanno anche riguardato la possibilità di indurre una risposta adattativa mediante meccanismi *bystander*. I risultati sono stati utilizzati per testare il modello di risposta adattativa che utilizza un approccio di dinamica molecolare e che è stato sviluppato in collaborazione con il Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi.

Tutti questi studi, sia sperimentali che teorici, sono stati condotti nell'ambito del Progetto EURATOM "Non Targeted Effects of Ionizing Radiation (NOTE)" che si è concluso a dicembre 2010.

Sempre nell'ambito di attività EURATOM, il Reparto è stato coinvolto nel Network of Excellence (NoE) "Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration (DoReMi)". L'attività, che andrà avanti per i prossimi cinque anni, riguarda: i) il proseguimento del lavoro svolto dal gruppo di esperti della Comunità Europea (HLEG) nell'individuare le priorità della ricerca europea sui rischi delle basse dosi di radiazioni ionizzanti e sulle implicazioni per la radioprotezione (implementazione della *Transition Research Agenda*) e, a breve termine, ii) uno studio di fattibilità sui danni indotti da basse dosi di radiazioni ionizzanti in cellule endoteliali, legato allo studio di effetti cardiovascolari radioindotti.

Nell'ambito dell'esperimento TENORE dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) (Gruppo V) sono stati condotti ulteriori esperimenti su fibroblasti umani AG01522 utilizzando fasci di ioni carbonio da 62 MeV/u. Gli irraggiamenti sono stati condotti presso il ciclotrone superconduttore dei Laboratori Nazionali del Sud (LNS) dell'INFN di

Catania. Le misure hanno riguardato il danno al DNA (rotture della doppia elica) e il danno cromosomico (induzione di micronuclei) indotto sia in cellule irradiate che in cellule non irradiate mediante meccanismi *bystander*. Per quest'ultima tipologia di esperimenti è stato utilizzato l'approccio del trasferimento di terreno.

Per quanto riguarda gli studi sull'influenza del fondo naturale di radiazioni sul metabolismo e sulla risposta biologica al danno radioindotto, all'inizio del 2010 sono state condotte ulteriori misure su 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 1 Gy di raggi gamma sia all'inizio della coltura che dopo condizionamento nelle diverse condizioni di fondo naturale per studi volti alla valutazione della modulazione dell'espressione genica. È stata quindi condotta l'analisi dei risultati ottenuti nelle diverse condizioni sperimentali attraverso la tecnica dei *microarray* utilizzando il data base *Gene Ontology*.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale, è stata pubblicata una nota del Ministero della Salute riguardante le attività del Gruppo tecnico di lavoro che ha elaborato le Raccomandazioni per l'uso ottimale della tecnologia *Cone Beam CT*.

Sono inoltre proseguite le attività riguardanti il Gruppo di Studio dell'ISS sull'"Assicurazione di qualità in radiologia diagnostica e interventistica" (arrivato al suo secondo rinnovo), e del Gruppo di Studio dell'ISS sull'"Assicurazione di Qualità in radioterapia" (arrivato al suo terzo rinnovo).

In ambito europeo, è proseguita l'attività nell'ambito del *Consultative Committee for the Research and Training Programme (Euratom) in the Field of Nuclear Energy (Fission)*. Nel corso delle due riunioni a Bruxelles nel 2010 sono stati approvati 21 progetti, di cui quattro nell'area Radioprotezione, ed è stato elaborato il *Workprogramme* per il 2011.

– *Reperto di Radioattività e suoi effetti sulla salute*

Completamento di attività (2010):

- progetto CCM "Avvio del Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia" (terminato il 31/12/2010).

Proseguimento di attività (2010)

- Progetto UE RADPAR (*Radon Prevention and Remediation*): direzione *Work Package Improving policies and strategies to promote effective radon prevention and remediation* e partecipazione ad altri 3 WP su informazione, valutazione costo-efficacia, azioni rimedio
- Progetto ISS-Telecom su nuova indagine nazionale sul radon nelle abitazioni (di dipendenti Telecom), rappresentativo per tutte le Province italiane
- Collaborazione con Telecom per: i) mappatura del radon negli edifici e locali sotterranei Telecom in tutte le Regioni italiane; ii) mappatura radiazione gamma negli edifici Telecom e all'aperto
- Collaborazione con Istituto Vinca-Belgrado, JRC-Ispra e BfS-Berlino su indagine sul radon nelle scuole in Serbia
- Progetto POLM sul rischio da radon in ambienti lavorativi ISS
- Collaborazione con WHO e *International Atomic Energy Agency (IAEA)* sul radon
- Analisi del rischio radiologico causato dai fosfogessi
- Misura dei radionuclidi in matrici ambientali e alimentari, in particolare acqua potabile

- Progetto IAEA “*Environmental Modelling for Radiation Safety (EMRAS II) Intercomparison and Harmonization Project*”: partecipazione al gruppo di lavoro sui NORM
- Progetto affidato dal Ministero della Salute all’ISS sugli effetti sanitari dell’uranio impoverito: realizzazione di un portale contenente banche dati bibliografiche (tipo PubMed) per la comunità scientifica e informazioni divulgative per il pubblico
- Analisi delle misure gamma effettuate nell’ambito del progetto SETIL (studio epidemiologico sulle leucemie infantili)
- Studio dei materiali da costruzione e sviluppo di modelli per valutarne il ruolo come sorgente di esposizione a radiazioni gamma.

Avvio di attività (2010)

- Commissione ISS sul rischio da radon negli ambienti lavorativi ISS
 - Collaborazione con ‘Agenzia Regionale Protezione Ambiente (ARPA) della Toscana per l’analisi dati delle indagini regionali sul radon in abitazioni e luoghi di lavoro in Toscana
 - Collaborazione con il *German Research Center for Environmental Health (Helmholtz Zentrum, München)* per modellizzare i dati di contaminazione del latte materno dopo Chernobyl
 - Partecipazione al *Global Health Security Initiative (GHSI) – Radiological/Nuclear Working Group*
 - Partecipazione al *Working Group on ALARA Culture* della rete EAN (*European ALARA Network*)
 - Collaborazione con ARPA Lombardia e ARPA Veneto, ad un progetto europeo di gemellaggio con l’Estonia, sulla stima della concentrazione di radionuclidi in acque potabili e relativi rischi.
- *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 quattro 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 (CVD e HPHT), per la dosimetria nei trattamenti IMRT, IMPT (nel 2009 si è concluso il progetto integrato EU “MAESTRO”, 2004-2009); ii) alle verifiche di TPs 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 2010 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 inerti materiali solidi, 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 iniziato nel 2010. Dal 2010 l'ISS ha partecipato ai lavori di un WG ISO per l'elaborazione di una norma sui criteri minimi per la dosimetria retrospettiva basata sull'EPR.

- Alimenti irradiati – Nel 2010 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 ESR e 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 SPVSA, 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 2010 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 farmacoliposoma, 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*

Sviluppato, fino al suo compimento, il progetto “Salute e campi elettromagnetici (CAMELET)” finanziato dal CCM-Ministero della Salute. Valutazione delle esposizioni ai campi magnetici generati da elettrodotti nell'ambito del progetto “Realizzazione di un'indagine epidemiologica su ambiente e salute nell'area di Termoli”. Studi *in vitro* dell'effetto fotodinamico in cellule in coltura mediante la tecnica della spettroscopia dielettrica. Attività di consulenza e supporto al Ministero della Salute e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS) sulla regolamentazione dei trattamenti estetici e sulle problematiche sanitarie inerenti i campi elettromagnetici. Presidenza della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP).

– *Reparto di Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi*

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie
È continuata la gestione degli aspetti medici nel progetto GEANT4 dell'INFN. Si è proseguita l'attività di sviluppo di *tool* per la simulazione di acceleratori per radioterapia. Il *tool* è distribuito e supportato verso gli utenti da fine 2010 in una versione ampliata che include la gestione di immagini DICOM. Avviata la collaborazione con il WG6 *Computational Dosimetry* del progetto europeo EURADOS per un interconfronto internazionale tra codici MonteCarlo per la simulazione di un acceleratore per radioterapia. È continuata la partecipazione al progetto strategico INFNMED per il trasferimento tecnologico di progetti di ricerca per terapia e diagnostica. Sono state infine realizzate due macchine multiprocessore dedicata al calcolo intensivo per simulazioni Monte Carlo.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane
È continuata la partecipazione al progetto TENORE dell'INFN, del progetto integrato NOTE (FP6), e del NoE DoReMi (FP7). Gli studi hanno riguardato: i)

l'influenza della qualità della radiazione sulle proprietà del danno indotto al DNA, investigate attraverso simulazioni Monte Carlo; ii) gli effetti di basse dosi di radiazioni, con particolare riguardo al fenomeno della risposta adattativa. Si è partecipato all'organizzazione del XV Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni.

- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi
L'attività è proseguita con la gestione di un WP del progetto europeo ReNaChip (sostituzione funzionale di una porzione di cervelletto con un *chip*) sugli aspetti di acquisizione ed elaborazione del segnale nervoso e sulla definizione del modello stimolo-risposta, completando la parte di progettazione su *chip* VLSI. Dalla fine del 2010 è stato avviato il progetto EU CORONET, di cui l'ISS è partner attraverso questo Reparto. Il progetto CORONET (*Choreographing neural networks*) svilupperà esperimenti *in vitro* e *in vivo*, teoria e dispositivi elettronici neuromorfi dinamicamente accoppiati al tessuto nervoso, per dimostrare la possibilità di influenzarne il comportamento e porre le basi di nuove strategie per dispositivi neuro-prostetici. In questo filone di attività si collocano le collaborazioni con l'Università di Magdeburgo (supervisione di una tesi dottorato congiunta) e con l'Istituto di Ricerca Biomedica di Barcellona (IDIBAPS, Spagna) e nell'ambito del progetto DYNAMOCORTEX finanziato dal governo spagnolo (pubblicazione di un articolo sull'insorgenza di attività epilettiche in funzione della progressiva riduzione dell'inibizione nervosa). Concluso con l'Università di Genova lo studio sull'identificazione delle proprietà dinamiche di una rete di neuroni per l'analisi di preparazioni *in vitro*, mentre lo studio delle relazioni tra meccanismi motori e relativi aspetti nervosi svolta con la "Sapienza" Università di Roma ha prodotto un lavoro pubblicato e uno in corso di valutazione.
 - Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA
La ricerca si è svolta anche nell'ambito dell'iniziativa specifica MI41 dell'INFN, e si è concentrata prevalentemente sulle proprietà dinamiche di tali sistemi fuori dall'equilibrio. Collaborazioni in corso con l'*Ecole Normale Supérieure* di Lione e con il *Weizmann Institute* di Rehovot, Israele.
 - Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo
 - Elaborazione del Piano Nazionale delle misure protettive contro le emergenze radiologiche, per fronteggiare emergenze per incidenti in impianti nucleari transfrontalieri.
 - Redazione del Manuale Operativo del Centro di Elaborazione e Valutazione Dati (CEVaD). Il Manuale rappresenta un riferimento univoco per le metodologie da utilizzare nelle valutazioni di competenza e definisce le procedure per le valutazioni delle dosi associate alle differenti vie di esposizione.
- *Reparto dei Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali*
Sono stati approfonditi gli studi sull'efficacia di nuovi approcci terapeutici basati sull'impiego di sostanze naturali di origine vegetale e animale. Sono state inoltre impiegati nuovi sistemi di *nano-drug delivery* per migliorarne l'efficacia terapeutica. Gli effetti sia terapeutici che citotossici in cellule normali e tumorali sono stati valutati mediante metodi di indagine biologica, biofisica e ultrastrutturale.
- *Reparto di Patologia infettiva ultrastrutturale*
Sono state condotte ulteriori ricerche sull'azione antimicrobica della lattoferrina. È stata studiata l'attività della lattoferrina nei confronti dell'infezione da virus influenzale *in vitro*. Come modello di studio sono stati utilizzati il virus dell'influenza A

(A/PR/12/05; H3N2) e le cellule MDCK. I risultati ottenuti hanno mostrato che, nel nostro sistema sperimentale, l'infezione virale induce la morte cellulare per apoptosi e che il trattamento con lattoferrina è in grado di prevenire tale processo. In particolare, i nostri studi hanno dimostrato che il trattamento con lattoferrina inibisce l'attivazione della caspasi 3 da parte del virus, bloccando il trasporto della ribonucleoproteina virale dal nucleo al citoplasma e inducendo una riduzione significativa della morfogenesi virale. I nostri risultati, dimostrando che la lattoferrina può svolgere la sua azione antimicrobica agendo direttamente sulla cellula infetta, aggiungono nuove informazioni sul meccanismo della sua attività antivirale.

Sono state condotte inoltre ricerche sull'attività antimicrobica della lattoferrina utilizzando come modello ceppi di *Burkholderia cenocepacia*, un batterio Gram-negativo responsabile di infezioni gravi in pazienti con fibrosi cistica. I risultati di queste ricerche hanno dimostrato che la lattoferrina si lega in modo specifico a strutture della superficie batterica (cable pili) inibendo il legame dei microrganismi agli epitelii respiratori e alla mucina e neutralizzando l'infezione batterica.

Sono stati condotti studi prevalentemente di tipo ultrastrutturale nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS.

Sono state svolte attività di controllo su DM non attivi.

– *Reparto di Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali*

Caratterizzazione chimico-fisica delle componenti del PM10 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 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 anfiboli 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 principalmente nel campo della fisiologia umana, mediante l'applicazione dei metodi della bioingegneria nella ricerca di base e nelle sperimentazioni cliniche.

Il principale tema di ricerca è quello dell'analisi funzionale della retina, svolta con metodi elettrofisiologici e flussometrici. Tali studi permettono di approfondire la conoscenza della neurofisiologia della visione, dell'accoppiamento neurovascolare, dei meccanismi della neuroprotezione. I risultati vengono applicati in studi clinici riguardanti la diagnosi

e la terapia di importanti patologie, quali la degenerazione maculare, la retinite pigmentosa, la retinopatia diabetica.

L'approccio di sistema ha spesso condotto ad interazioni con altri gruppi di ricercatori attivi nello studio della fisiologia umana, ove la neurofisiologia ha un ruolo importante, come nel caso della biomeccanica del movimento o della risposta cardiovascolare.

In queste ricerche vengono sviluppati modelli bioingegneristici e metodi di analisi di tipo statistico e matematico, applicati a segnali e immagini. Viene inoltre progettata e realizzata strumentazione elettronica, ottica e meccanica, applicando aggiornate tecnologie elettroniche e informatiche.

Il Reparto si occupa quindi di alcuni temi di sanità pubblica, principalmente legati ad aspetti ingegneristici che riguardano le strutture sanitarie e i DM. Vengono tecnicamente valutate le strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT. Vengono svolte ricerche finalizzate al miglioramento delle strutture sanitarie, negli aspetti di gestione delle tecnologie. Vengono svolte attività di valutazione di specifiche tecnologie mediche, su richiesta del Ministero della Salute.

Il Reparto contribuisce infine alle numerose iniziative di cooperazione sanitaria che l'ISS ha nel corso degli anni svolto in collaborazione con il MAE.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

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 materiali contaminanti

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 di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.
- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambienti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

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 annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (direttiva 2003/32)

- coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo
- attività di Vigilanza sui DMI secondo direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE
- pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI
- applicazione della gestione dei rischi ai DM (UNI CEI EN ISO 14971)
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi
- sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue;
- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico;
- sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina;
- sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici;
- sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);
- Promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- Metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica EPR, dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- Sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (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:

- 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;
- Sviluppo di terapie innovative in oncologia mediante l'impiego di sostanze naturali di origine vegetale e animale: studio e valutazione tramite metodi biofisici e ultrastrutturali;
- Impiego delle nanotecnologie nelle terapie antitumorali: contributi al miglioramento del *drug delivery* e dell'efficacia terapeutica, valutazione mediante tecniche di *imaging* ultrastrutturale degli effetti terapeutici e/o citotossici in cellule normali e tumorali.

Reparto Modelli di sistemi complessi e 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 ^{90}Sr 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 Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *system biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del *cluster* di calcolo.
- Sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- Studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dell'aggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.

- Sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- Attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività istituzionale del Reparto è rivolta ad alcuni temi di sanità pubblica, in cui vengono applicate competenze di tipo bioingegneristico. Questi temi attualmente comprendono la:

- Partecipazione a progetti di ricerca finalizzata, volti al miglioramento delle strutture sanitarie, negli aspetti di qualità e gestione delle tecnologie.
- Valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.
- Partecipazione a progetti di cooperazione sanitaria con Paesi in via di sviluppo, svolti dall'ISS e dal MAE.

L'attività del Reparto comprende anche aspetti di ricerca di base e traslazionale, nel campo della visione ed oftalmologia, con sviluppo ed applicazione di tecniche di elettrofisiologia e flussimetria laser doppler del microcircolo retinico. I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolti allo studio dell'accoppiamento neurovascolare e dei meccanismi della neuroprotezione. I risultati vengono applicati in studi clinici riguardanti la diagnosi e la terapia di importanti patologie, quali la degenerazione maculare, la retinite pigmentosa, la retinopatia diabetica.

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: 1) Patogenesi dei retrovirus, 2) Interazione virus-ospite (Core lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

Resoconto attività 2010

Nel 2010 il CNAIDS ha condotto varie 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 Scientifica e Tecnologica del Ministero della Salute. All’ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epiemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposal* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012.

Nell'ambito di questa iniziativa che terminerà nel dicembre 2012, sono stati presentati e finanziati (novembre 2010) diversi nostri progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali e di nuovi interventi terapeutici.

– *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, MAE e dall'AIFA)*

Nel 2010 sono stati completati gli studi clinici osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) attivati nel 2007 mirati alla valutazione della risposta immune umorale e cellulare specifica contro la proteina ricombinante Tat nei volontari che hanno partecipato ai precedenti *trial* clinici di fase I (preventivo e terapeutico) con il vaccino basato sulla proteina Tat.

Due studi osservazionali prospettici in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART (ISS OBS T-002) che asintomatici (ISS OBS T-003) iniziati nel 2007 sono tutt'ora in corso al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV.

Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA è in corso una 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 *Classic Kaposi Sarcoma* (CKS) avanzato. Nel Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è attualmente in corso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva del 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 undici centri clinici sul territorio nazionale, fornendo incoraggianti risultati preliminari (Ensoli *et al.*, PLoS ONE, 2010).

Uno studio clinico di fase I preventivo contro l'HIV/AIDS basato sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta del dominio V2 di HIV, è in procinto di iniziare in tre centri clinici in Italia.

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE, dal titolo "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma della durata di tre anni comprendente tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario sudafricano in siti selezionati del Sudafrica; ii) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda sudafricana per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP di vaccini e iii) conduzione di una sperimentazione terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. Nel 2010 è iniziato uno studio osservazionale trasversale (ISS OBS T-004) al fine di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in 700 individui HIV+ sudafricani, sia trattati con terapia antiretrovirale che *naïve* alla terapia. Gli obiettivi dello studio sono la valutazione dello status immunologico, virologico e clinico dei soggetti positivi per anticorpi anti-Tat rispetto ai soggetti senza anticorpi anti-Tat. Parallelamente uno studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, basato sulla proteina Tat in soggetti in trattamento antiretrovirale è stato sottomesso alla valutazione delle autorità competenti sudafricane.

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 quinto 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 2010 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)*

Il progetto è terminato il 31 gennaio del 2010. L'AVIP è stato un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), a cui hanno partecipato gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Gli obiettivi primari di AVIP sono stati: i) sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che dopo validazione per innocuità, immunogenicità ed efficacia in modelli preclinici, sono passati alla fase clinica e ii) potenziamento di siti clinici del Sudafrica e dello Swaziland tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici e attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a *trial* di fase II/III in Sudafrica e in Swaziland con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Tutte le acquisizioni ottenute grazie agli studi specifici del Progetto AVIP hanno rappresentato un'importante base allo scopo di implementare *trial* di fase I/II. Infatti, Sulla base dei risultati ottenuti in AVIP, diversi *trial* clinici sono stati fatti [Preventive HIV-1 vaccine (ISS P-001); Preventive HIV-1 vaccine (ISS P-001)] o sono in corso [Therapeutic HIV-1 vaccine (ISS T-002)] in Italia, mentre nuovi studi clinici stanno per iniziare in Italia [Preventive HIV-1 vaccine (ISS P-002)] e in Sudafrica [Therapeutic HIV-1 Vaccine II (ISS T-003)].

– *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*

Il progetto finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis si prefissava lo sviluppo di vaccini innovativi contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, utilizzando come immunogeni antigeni validati in programmi vaccinali precedentemente descritti. L'obiettivo finale del progetto era 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 d'immunizzazione combinata con le proteine Tat e $\Delta V2$ -Env (Env deleto della regione V2) di HIV su primati non umani. Il Progetto MUVAPRED è terminato nel novembre 2009. Tuttavia, sulla base degli studi già intrapresi (MUVAPRED *Exploration Grant* (luglio 2009), nel 2010 abbiamo continuato le ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate. È nostra intenzione continuare tali studi al fine di verificare *in vitro* e *in vivo* l'efficacia antivirale (immunoprofilassi/microbicidi) di questi anticorpi e la loro potenzialità per la generazione di nuovi antigeni vaccinali.

– *Europrise*

L'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 microbicidi 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 allo standardizzazione/sviluppo di protocolli di neutralizzazioni e di valutazione degli effetti antivirali di anticorpi sia contro proteine regolatorie che strutturali di HIV-1 con particolare riguardo alle loro funzioni effettrici.

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

- *Accordo ISS/NIH finanziato per le due controparti da ISS ed NIH nell'ambito del Programma Italia/USA*

Il Centro è stato promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto allo sviluppo di nuovi approcci vaccinali e/o terapeutici. Questa cooperazione rappresenta anche un'importante base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti e Istituzioni internazionali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003 ed è continuato nel corso del 2010.

In particolare, il nostro lavoro svolto nel 2010, ha prodotto due progetti di ricerca che sono stati finanziati nell'ambito di quest'accordo internazionale, focalizzati sulla generazione di nuovi antigeni vaccinali e allo sviluppo di una piattaforma per la generazione di anticorpi antivirali utilizzando il modello del primate non umano (per maggiore dettagli vedi sezione "attività programmata 2011").

- *"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 MAE)*

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 2010 sono stati finalizzati gli accordi tra le diverse componenti del progetto. I siti di intervento identificati sono il *Medunsa Clinical Research Unit* (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, Sudafrica e il *Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit* (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'*Eastern Cape*, Sudafrica.

In entrambi i siti, nel corso del 2010 sono iniziate le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio, nell'ambito della componente i) del progetto. In particolare, è iniziato uno studio mirato all'identificazione dell'infezione da HPV nelle donne che afferiscono alla clinica di Medunsa. In questo sito, inoltre, è iniziato uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in 700 individui HIV-positivi, in preparazione all'esecuzione del trial clinico terapeutico di fase II con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, che avverrà nell'ambito della componente iii). Sempre nell'ambito delle attività preliminari all'esecuzione del *trial* clinico, è iniziato, nel corso del 2010, anche il trasferimento al personale dei siti della tecnologia di laboratorio necessaria alla conduzione del *trial*. Nell'ambito della componente ii) sono proseguite le attività di *technology transfer* alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto “Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo” è coinvolto in studi epidemiologici, virologici, immunologici sull’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 2010 si sono conclusi gli 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 elevata prevalenza e incidenza dell’infezione da HIV. Questi studi erano finanziati dal progetto europeo AVIP (*AIDS Vaccine Integrated project*), che si è concluso nel gennaio del 2010. 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. Lo studio ha permesso di identificare nelle donne molto giovani (fascia di età dai 15 ai 19 anni) la popolazione con la maggiore incidenza di infezione da HIV in Swaziland.

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, anche con lunghe missioni *in loco*, 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. A tale proposito, il Reparto ha recentemente ottenuto un finanziamento dal Programma Nazionale AIDS per uno studio sulla variabilità della proteina del rivestimento esterno (*Envelope*) del sottotipo C di HIV-1 (il sottotipo più prevalente al mondo) in individui in Sudafrica e in Swaziland infettati da questo sottotipo e a differenti stadi della malattia, per chiarire se, nel corso della malattia, si selezionino varianti virali con differenti caratteristiche antigeniche e di sequenza delle proteine dell’*Envelope*. Questi studi potranno avere una considerevole ricaduta nel campo dello sviluppo di nuove strategie di vaccinazione e terapeutiche contro l’HIV/AIDS.

Un’altra fondamentale attività del Reparto riguarda il monitoraggio delle dinamiche dell’infezione da HIV nel territorio nazionale. Il Reparto è infatti finanziato da diversi progetti del Ministero della Salute e del Programma nazionale AIDS per valutare l’evoluzione delle caratteristiche dell’infezione da HIV in gruppi di individui con comportamenti a rischio di infezione (omosessuali e tossicodipendenti) e in migranti allo scopo di monitorare la prevalenza di infezione da HIV, la dinamica di introduzione nel nostro Paese di nuovi sottotipi di HIV, le possibilità di accesso alla diagnosi e al trattamento dell’infezione da HIV in particolari gruppi di individui, inclusa la popolazione migrante.

Strettamente correlata a quanto sopra è l'attività di continuo aggiornamento delle metodiche di diagnosi di laboratorio, allo scopo di stabilire algoritmi di diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV che siano aggiornati.

Infine, il Reparto è inserito nel controllo dei presidi diagnostici per l'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*, Virus di immunodeficienza delle scimmie).

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 si è dedicato essenzialmente a due aspetti di ricerca applicata:

- Studio degli effetti degli inibitori della proteasi di HIV (PI) sulla replicazione di virus eterologhi

Il Reparto ha ottenuto risultati originali che dimostrano come i PI sono in grado di inibire la replicazione di virus a RNA con *envelope*. In particolare, si sono ottenute evidenze sperimentali circa il potente effetto antivirale contro virus appartenenti al genere Rhabdovirus e contro il virus dell'influenza umana. Appare quindi evidente la potenziale importanza di queste scoperte per possibili applicazioni in clinica in veterinaria. Dati riguardanti il relativo meccanismo d'azione hanno inoltre indicato che i PI agiscono a livello dell'entrata dei virus nelle cellule bersaglio.

- Sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in *antigen presenting cell* per nuovi approcci vaccinali

Il Reparto ha ulteriormente sviluppato le ricerche per la messa a punto di una piattaforma bio-tecnologica per lo sviluppo di vaccini CTL (linfociti T citotossici). Questa strategia è basata 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 utilizzando virosomi incorporanti la proteina E7 di HPV, la proteina NS3 di HCV e la proteina NP del virus dell'influenza umana.

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 (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 e alla caratterizzazione biologica-molecolare di varianti virali presenti nei tessuti del tratto genitale maschile (collaborazione con Sapienza Università di Roma e ISS). L'esperienza maturata nel campo della patogenesi, di approcci vaccinali preventivi/terapeutici ha generato cinque progetti di ricerca che sono stati finanziati nel corso del 2009-2010. ("MUVAPRED *Exploration Grant*"; Programma nazionale AIDS; Accordo di collaborazione Italia/USA).

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 2010, il Reparto ha continuato la propria partecipazione a progetti europei (EUROPRISE) focalizzando le proprie attività su: i) la valutazione e standardizzazione di reagenti (immunologici, virologici e ematoclinici) e preparazione di *Standard Operating Procedure* (SOP), ii) la caratterizzazione delle risposte umorali come correlati di protezione in scimmie vaccinate, iii) la valutazione delle risposte umorali e iv) lo sviluppo e standardizzazione di nuovi saggi o approcci per rilevare risposte antivirali mediate da anticorpi (ADCC, ADCVI). Inoltre, nel corso di Europrise nel 2010, si è iniziata una collaborazione con colleghi del *King's College* allo scopo di identificare nel modello del primate non umano infettato con SIVmac251 un potenziale correlato di protezione dell'area dell'immunità innata. Infine il CNAIDS è tra gli organizzatori di un Workshop EUROPRISE che si terrà a Strasburgo il 31 maggio-1 giugno 2011.

Le attività svolte dal Reparto nel corso del 2009-2010 hanno prodotto quattro pubblicazioni su giornali *peer reviewed* e ad alto IF.

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 e in studi clinici osservazionali, (*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.

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.

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. Nel 2010 è stato avviato un Master Universitario di II livello in Epidemiologia applicata nella regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

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 (EURO e HQ) e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention*, NIH), con l'Unione Europea (DGSANCO, *DG Research*, Agenzia Europea per i Medicinali EMA, 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 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'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

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 2010 ne risultano attive nel Centro 133 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2010 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, mentre è possibile quantificare le spese effettuate in questo arco di tempo. Nel 2010 (e analogamente agli anni dal 2006) il CNESPS ha "speso" circa 6,3 milioni di euro. Nello stesso anno il Centro ha effettuato 920 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo che aumenta in modo proporzionale ai finanziamenti e che dovrà essere sostenuta nel futuro.

Resoconto attività 2010

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2010 diviso in strutture:

– Direzione

Presso le segreterie di Direzione sono svolte le attività amministrative a supporto della gestione del Centro, particolare con riferimento alla stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2010 risultano attive 133 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2010 sono state effettuate circa 920 missioni/rimborsi) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive. Tale attività non è irrilevante, non solo in termini di quantità di impegni presi, ma soprattutto in un contesto di norme e prassi in continua modifica. In questo contesto la Direzione non produce gli atti formali dovuti ma esplica anche attività di interfaccia tra i gruppi che svolgono lavoro scientifico e l'amministrazione centrale dell'ISS, identificando anche opportune soluzioni a problemi comuni. La Direzione ha sostenuto con risorse del Centro, ove necessario, le attività di formazione programmate.

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 2010 315 pubblicazioni già registrate) 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: Studio PreGio per l'introduzione della vaccinazione HPV, Sorveglianza Passi, Messa a punto di un sistema di monitoraggio per salute degli anziani, Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche, Piano Nazionale Esiti. Durante il 2010 il Centro è stato particolarmente attivo nell'attività di supporto alle Regioni e per la redazione dei piani regionali di prevenzione e al Ministero per la messa a punto di strumenti di valutazione.

Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni nazionali, ai lavori dell'Agenzia Europea EMA, come membro del *Vaccine Working Party* ed esperto nazionale e ai lavori dello ECDC.

La Direzione, inoltre, partecipa attivamente al mantenimento del sito web Epicentro con aggiornamenti settimanali rivolto agli operatori sanitari. Nel 2010 sono stati pubblicati 47 numeri. Il sito Epicentro registra circa 6.000 accessi al giorno.

– *Unità di Formazione e comunicazione*

Effettuati 32 corsi residenziali rivolti agli operatori dell'SSN. Il progetto Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma “Guadagnare salute” (PinC) ha consolidato la collaborazione con i sistemi di sorveglianza OKkio alla SALUTE e PASSI per la comunicazioni dei dati. Nell'ambito della collaborazione con OKkio alla SALUTE sono stati realizzati materiali didattico-informativi. È stato attivato un tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle “buone pratiche”. Continua la Redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come inserto del mensile Notiziario ISS e la redazione scientifica del sito Epicentro. È stato realizzato in collaborazione con la Regione autonoma della Sardegna e le Università degli Studi di Cagliari e Sassari un Master biennale di secondo livello in Epidemiologia applicata per l'attivazione di una rete epidemiologica regionale basata sui Centri epidemiologici aziendali (CEA). È stata avviata la seconda indagine sullo studio “PASSI d'Argento con la formazione dei referenti regionali di nove Regioni. È stato realizzato il progetto di “Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche”. Sono state attivate e realizzate le attività formative del progetto “Supporto al Piano Nazionale di Prevenzione e alla formazione per responsabili e operatori impegnati nei progetti dei piani regionali di prevenzione 2009-2011”

– *Gruppo di Lavoro PASSI (Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia).*

Le linee direttrici lungo le quali si è sviluppato il programma 2010 sono state:

- Sistematizzazione: procedere secondo uno schema logico che rende la complessità del programma, integrando sistema informativo, network e comunicazione dei dati; uso sistematico di programmazione e rendicontazione per tutti livelli di lavoro (staff, coordinamento, resoconto al Ministero); riunione trimestrale del coordinamento; procedure per l'*authorship*; descrizione e valutazione del funzionamento del sistema, tramite *survey* rapidi *ad hoc* e con una indagine più approfondita di self-audit;
- Stabilizzazione: *site visit* nelle Regioni con ridotta performance e sostegno con aggiustamenti del campionamento;
- Miglioramento della qualità della rilevazione: analisi e feedback alle Regioni sul monitoraggio della rilevazione;
- Miglioramento dell'efficienza: migliore definizione e rispetto di scadenze;
- Maggiore uso: cooperazione con altri programmi (come per diabete e screening); comunicazione a livello locale, anche utilizzando le occasioni opportune; pagine web aggiornate settimanalmente e reportistica su web con integrazione con dati di altre fonti; comunicazione dei risultati alle comunità professionali e scientifiche; progetto formativo di comunicazione dei dati nelle comunità locali (in collaborazione con PinC); adattamento alle esigenze locali (progetto CometeS).

– *Centro Operativo Registro nazionale Procreazione Medico Assistita (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 2008. La raccolta dati è stata eseguita mediante il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, su area riservata per i centri autorizzati e registrati, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal Prof. Karl Nygren, ex chairman dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), Registro europeo della PMA. 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.

Sono state implementate le schede del Registro nazionale con la scheda di comunicazione reazione avversa grave e con la scheda di comunicazione evento avverso grave per ottemperare all'art. 11 commi 2 e 3 DL.vo n. 16 del 25 gennaio 2010 (GU n. 40 del 18/2/2010).

È stato organizzato il Convegno "*European National ART Registries' policies on data diffusion*" con i maggiori esponenti dei Registri nazionali europei della PMA, durante il quale si è sviluppato il tema delle diverse modalità di diffusione dei dati che vengono adottate in Paesi europei.

Sono stati gestiti e monitorati i 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.

È stata prodotta e redatta una "Guida alla Procreazione Medicalmente Assistita" rivolta ai cittadini.

– *Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

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

- Epatiti: Storia naturale dell'epatite C; Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 17 anni dalla somministrazione; Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie; Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT; epidemiologia dell'epatite C dopo il raggiungimento della sicurezza delle donazioni di sangue (dati SEIEVA 2003-2010).
- Malattia metabolica: progetto CAMELIA1 (*cardiovascular risk, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease*) e progetto MAREA (*Metabolic Alterations in Reggio Calabria Adolescents*).
- Linee guida: Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole. 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; Il respiro sibilante nel bambino in età prescolare; Taglio cesareo: le indicazioni; Uso dei probiotici in pediatria; Profilassi

antibiotica nella chirurgia protesica; aggiornamento della LG NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) Trattamento dell'alluce valgo; Valutazione comparativa di tre linee guida internazionali sulla profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia protesica. Banca dati comparativa di linee guida internazionali sul mal di schiena.

- Documenti di revisione rapida: Trattamento chirurgico della scoliosi.
- Conferenze di consenso: I disturbi specifici dell'apprendimento.

Il Reparto ha inoltre finalizzato quattro accordi di collaborazione per la produzione di linee guida con la Società Italiana di Pediatria, l'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiana, la Società Italiana Ortopedia e Traumatologia e l'Associazione Italiana Parkinson.

– *Reparto Epidemiologia dei tumori*

- Studio EUROCARE sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia e in Europa. Iniziata l'attività legata al nuovo ciclo di raccolta dati (EUROCARE-5; periodo di diagnosi 2000-2007 con aggiornamento del follow up dei pazienti al 31/12/2008). Sono pervenuti i dati di 110 registri europei. Proseguono studi specifici sulla sopravvivenza per alcune neoplasie (tumori ematologici, colon-retto) a completamento dello studio EUROCARE-4.
- Studio RARECARE su definizione e indicatori epidemiologici dei tumori rari in Europa. Completamento dello studio con l'elaborazione e la sottomissione del rapporto finale alla Commissione Europea. Completate le analisi su entità prioritarie e avviata la redazione di articoli scientifici specifici.
- Progetto ACC-RETE di ACC. Proseguite le attività di coordinamento del progetto. Aggiornamento della banca dati dei registri tumori italiani con raccolta di variabili cliniche su campioni di casi. Completate le stime regionali, aggiornate al 2015, di mortalità, incidenza e prevalenza per il tumore della cervice e per il melanoma della pelle.
- Progetto Integrato Oncologia (PIO) sul tema "*Identifying priority actions for rehabilitation of cancer survivors*". Proseguita attività di coordinamento. Completato e pubblicato lo studio sulla prevalenza per tumore in Italia al 2006 (Rapporto AIRTUM 2010, Epidemiologia e Prevenzione) in collaborazione con la rete dei registri tumori italiani.
- Nel quadro della convenzione ISS/NIH è stata completata l'elaborazione delle stime di prevalenza per tutti i tumori maligni negli Stati Uniti per stato federale e per genere. Si è utilizzata la metodologia MIAMOD/PIAMOD sviluppata dai ricercatori del Reparto.
- Per il progetto SIGNUM sull'analisi di campioni biologici da militari italiani in missione in Iraq: sono state completate le analisi statistiche di dettaglio dei marcatori biologici rilevati dalle singole unità operative e si è contribuito alla stesura del rapporto finale dello studio.
- È proseguita, nell'ambito del progetto "Sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare impegnata in Bosnia e Kosovo", l'attività di *data-cleaning* del data-base ricevuto dalla Sanità Militare. Sono state acquisite fonti alternative per l'integrazione di dati mancanti.
- Pubblicazione dei risultati conclusivi dello studio internazionale INTERPHONE sulla relazione tra uso dei telefoni cellulari e rischio di tumori cerebrali (*International Journal of Epidemiology*) in cui l'Istituto è referente per l'Italia.
- Per quanto riguarda il progetto SETIL, proseguono le analisi dei determinanti dell'esposizione personale a benzene tra i bambini partecipanti allo studio.

- Studio Internazionale TransExpo: studio di coorte sull'incidenza di leucemia tra i bambini residenti in appartamenti ospitanti cabine secondarie di trasformazione dell'energia elettrica dalla media tensione alla bassa tensione. Lo studio è finalizzato a valutare se l'attuale limitata evidenza di associazione tra esposizione a campi magnetici a 50-60 Hz e rischio di leucemia infantile sia dovuta alla presenza di distorsioni negli studi caso-controllo sinora condotti. Completato con esito positivo lo studio di fattibilità della partecipazione italiana al progetto.
- *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*
Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro cardiovascolari
 - Ricerca eziologica: partecipazione alla selezione e armonizzazione dei dati per la metanalisi dello studio internazionale *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) sulla associazione di lipidi, fattori infiammatori, trigliceridi, diabete con le malattie cardiovascolari e della disglucemia con la mortalità non cardiovascolare; analisi per il ruolo della sindrome metabolica nella predizione del rischio cardiovascolare attraverso l'utilizzo della coorte MORGAM; follow-up al 2004 delle coorti del Progetto CUORE; analisi esplorativa sui nuovi fattori di rischio per l'aggiornamento della carta del rischio; analisi per la valutazione della associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e tumori. È stata organizzata la IV Conferenza di prevenzione cardiovascolare in collaborazione con l'ANMCO.
 - Sorveglianza: *Health Examination Survey* (progetto UE). È stato realizzato il manuale internazionale disponibile sul sito web della EHES; è proseguita l'indagine in quattro Regioni secondo il manuale delle operazioni (1.972 persone di età 25-79 anni); sono state raccolte informazioni su abitudini alimentari attraverso il questionario EPIC e i consumi dichiarati trasformati in nutrienti; dalla raccolta delle urine delle 24 ore, è stata identificato il consumo medio giornaliero di sodio nelle diverse Regioni; è stata descritta la distribuzione dei fattori di rischio e valutato il trend in dieci anni di osservazione. I dati raccolti sono a disposizione sul sito www.cuore.iss.it.
 - Registri: sono state coordinate le attività del Registro nazionale di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari, realizzata la lettura centralizzata degli ECG, realizzato il software per l'appaiamento dei dati di mortalità e dimissione ospedaliera, la identificazione degli eventi correnti, la validazione, la costruzione dei tassi di attacco e di letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.
 - Formazione: sono stati formati 370 medici di medicina generale (14 corsi e workshop) secondo il piano nazionale di formazione sull'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare; i dati raccolti, previsti nella fase di autoformazione e audit, sono riportati nel sito dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare (<http://cuore-iss.cineca.it>) e sono stati discussi in workshop in tre Regioni. È stato realizzato materiale divulgativo e video per la riduzione di sale nella alimentazione. È stata realizzata la traduzione italiana del volume "Le strategie della medicina preventiva" di G. Rose, integrata con inserimenti e aggiornamenti sulla ricerca epidemiologica condotta in Italia
 - Banca Biologica: è stato realizzato il software per l'archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici degli studi longitudinali; sono stati estratti i campioni per le determinazioni della creatininemia nelle coorti arruolate nel 1993-96 per lo studio di nuovi fattori di rischio; sono stati preparati i materiali per la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici. (vedi progetto speciale).

Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari

- Programma PROGRESSI: chiusura del Progetto LEA con preparazione e diffusione del rapporto finale su indicatori di esito nell'anno 2004 (Rapporto ISTISAN: sito web e 1.000 copie cartacee); elaborazione di 20 indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza per i ricoveri ospedalieri dell'anno 2005 e 2006; sperimentazione di una nuova metodologia di standardizzazione diretta con confronto verso la media; acquisizione delle basi di dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nazionale per gli anni 2008 e 2009; implementazione e gestione del sito web dedicato.
 - Studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome: completate le attività di analisi dati e di stesura del rapporto finale (supplemento del GIC, in pubblicazione).
 - OBSERVANT: Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI per il trattamento della Stenosi Aortica: avvio dello studio, stesura protocollo, arruolamento strutture, creazione sito web dedicato e inizio raccolta dati.
 - Programma Esiti CCM (PNE): produzione di primi indicatori per l'anno 2008; diffusione dei risultati su sito web dedicato accessibile alle autorità centrali e regionali.
 - Programma Nazionale Esiti – PNE2: avvio delle attività per la valutazione degli esiti dell'assistenza ai tumori e delle cure primarie a patologie croniche.
 - Formazione: Corso di formazione per operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti. Master dei CEA Sardegna: Partecipazione al modulo "Miglioramento della qualità attraverso i flussi di dati". Partecipazione al corso di formazione "Introduzione all'uso dei package per l'analisi statistica dei dati".
- *Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*
- Le attività svolte hanno incluso le seguenti aree:
- coordinamento di sistemi italiani di sorveglianza speciale, delle attività di sorveglianza epidemiologica integrata dell'influenza, della sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso e partecipazione a reti di sorveglianza europee;
 - supporto alle autorità sanitarie locali per la realizzazione di indagini di eventi epidemici, sviluppo di un Sistema Pilota di Allerta Rapido per la sorveglianza, analisi e valutazione dei rischi per la sanità pubblica (EpiInt) e partecipazione al gruppo internazionale GHSAG-EAR per lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce;
 - conduzione di studi epidemiologici e indagini conoscitive a livello nazionale con particolare riguardo alle malattie prevenibili da vaccino (stato di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, copertura vaccinale per HPV, Progetto PreGio in collaborazione con il Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva);
 - studi epidemiologici con particolare riguardo alle sindromi influenzali (efficacia del vaccino, eccesso di mortalità stagionale, 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 e Dengue, malattie infettive in ambito ospedaliero, A/H1N1v e influenza stagionale e progetto europeo FLUMODCONT) e elaborazione di una metodologia per stimare l'impatto delle malattie infettive nella UE (progetto europeo BoCD);

- 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 e EPIMED);
 - partecipazione al progetto europeo per la promozione dell'accesso alle vaccinazioni per le popolazioni migranti (PROMOVAX);
 - docenze universitarie, corsi di formazione per gli operatori sanitari e dell'SSN, addestramento nell'ambito del programma europeo EPIET;
 - contributi tecnici alla stesura di Piani nazionali, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte delle ASL e a interrogazioni parlamentari.
- *Reparto di Epidemiologia genetica*
- È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. I gemelli arruolati a fine dicembre 2010 sono circa 24.000. Sono stati conclusi gli studi sull'alessitimia, sul benessere psicologico, sui sintomi pre-psicotici in gemelli giovani adulti, e i relativi lavori sono attualmente in pubblicazione. Sono state concluse le fasi di arruolamento e di raccolta dati per gli studi sull'ereditabilità dei disordini dello spettro autistico, delle allergie, dell'aterosclerosi e della sensibilità a sostanze mutagene. È continuata la collaborazione per gli aspetti epidemiologici con il Registro nazionale Ipotiroidismo Congenito (IC) ed è stata avviata una nuova indagine su esposizione professionale a interferenti endocrini e patologie tiroidee. È stata avviata la collaborazione con i centri di riferimento per la fibrosi cistica e il Registro Malattie Rare per l'istituzione di un Registro Italiano per la Fibrosi Cistica. Si è concluso il progetto Neurotox con la pubblicazione di un articolo sull'uso della concentrazione di metalli nel siero nella previsione di ricaduta in pazienti con primo episodio di sclerosi multipla. È stato effettuato uno studio di incidenza sul diabete neonatale in collaborazione con alcuni centri diabetologici italiani. È continuata la attività su privacy ed etica, con particolare attenzione al problema del *biobanking* di campioni per la ricerca in epidemiologia genetica.
- *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.
- Si sono concluse anticipatamente le attività degli studi sperimentali AdCare ed Elios per difficoltà nell'arruolamento dei pazienti.
- È proseguita l'attività di implementazione del programma di gestione integrata del diabete (progetto IGEA). Si è concluso lo studio sui bambini ricoverati tramite pronto soccorso per alcune condizioni cliniche traccianti ed 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.
- È stato predisposto uno studio eziologico formale multicentrico con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale stagionale e sindrome di Guillain-Barré.
- Nell'ambito di progetti di farmacovigilanza multi regionali, continua l'attività di sorveglianza attiva sulla popolazione di donne di età 9-26 anni che hanno ricevuto la

vaccinazione anti-HPV mentre è in corso di valutazione l'impatto delle linee guida sulla prescrizione della terapia ormonale sostitutiva.

Si è conclusa l'analisi dei dati dello studio epidemiologico *case-series* sul rischio di morte per cause improvvise o mal definite (sindrome della morte improvvisa del lattante o *Sudden Infant Death Syndrome* – SIDS) in associazione alla somministrazione di vaccini durante i primi due anni di vita (HERA). Sono state sviluppate diverse attività nel settore delle malattie neurologiche con particolare riguardo alle demenze.

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*

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

- Sorveglianza di popolazione: Progetto “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni” (con le raccolte dati nazionali OKkio alla SALUTE e *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: Progetto “Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi”; Progetto “Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine” realizzato in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia.
- Salute riproduttiva: Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza in Italia per la raccolta dati del 2008-09 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento; collaborazione stesura della Linea Guida sul taglio cesareo e di quella sulla gravidanza fisiologica; coordinamento del progetto “Valutazione d'impatto di interventi rivolti ai cittadini e agli operatori sanitari per l'uso appropriato di farmaci: il caso della Terapia Ormonale Sostitutiva”; conclusione del progetto “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 sull'assistenza sanitaria di primo livello ad immigrati;
- Collaborazione Studio HPV: Conclusione del progetto PreGio in collaborazione con il Reparto Epidemiologia delle malattie infettive (incidenza e mortalità del carcinoma della cervice uterina, indagine CAP sulla prevenzione primaria e secondaria del cancro 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*

Le attività del Reparto sono state dedicate ai seguenti quattro settori di ricerca che prevedono la collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali:

- Alcol – Sono proseguite le attività dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) sede ufficiale del WHO CC, volte a realizzare iniziative di prevenzione e promozione della salute collegate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, europeo e internazionale.

Nel corso del 2010 sono stati costantemente aggiornati i dati sull'alcol in Italia e raffrontati con altri Paesi soprattutto dell'UE (progetti MIA-PNAS, AMPHORA, VINTAGE ecc.).

In attuazione della L. 125/2001 si sono realizzate iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo dannoso e rischioso dell'alcol come l'organizzazione annuale dell'*Alcohol Prevention Day*, l'aggiornamento della pagina web dedicata e diffusione di materiale informativo.

Si è collaborato con esperti del settore e preso parte a commissioni e gruppi di lavoro *ad hoc* sia nazionali che europee ai fini di proseguire strategie mirate e comuni riportate in report ufficiali.

È proseguita anche la formazione di operatori sanitari per l'integrazione nella pratica quotidiana dell'identificazione precoce e dell'intervento breve e la ricerca di innovative strategie che contrastino la diffusione della dipendenza (IPIB). L'ONA ha realizzato sia come project leader che come partner principale o associato numerose attività e progetti di ricerca specifici finanziati dal Ministero della Salute, dal *Public Health Programme* e dal VII Programma Quadro Ricerca della Comunità Europea curando, peraltro, i report epidemiologici formali per la Commissione Europea nell'ambito del CNAPA, per la WHO di Ginevra e di Copenaghen e per la Relazione al Parlamento del Ministro della Salute resa ai sensi della L 125/2001.

- Invecchiamento – Gli studi e le ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di *Alzheimer* e sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale hanno visto la prosecuzione di progetti quali ERA-AGE2: *European Research Area in Ageing*, FUTURAGE: *A Roadmap for Ageing Research*. È stato completato il progetto VINTAGE: *Good health into older age*. Vengono mantenuti e utilizzati a fini tecnico-scientifici i dati IPREA: *Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease* e ILSA: *Italian Longitudinal Study on Aging*.
 - Indicatori di salute – Le attività di ricerca hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro di progetti del SIVeAS (Sistema Nazionale di verifica e controllo dell'assistenza sanitaria) quali “Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie” e “Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei”, nonché il progetto europeo: “*Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring*”.
 - Determinanti ambientali – Sono proseguite le attività di Sorveglianza nazionale delle Intossicazioni Acute da Antiparassitari (SIACA) e Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SNEPI). Si è fornita consulenza all'SSN su determinanti ambientali di salute umana.
- *Reperto Salute mentale*
- Le attività si sono svolte nell'ambito dei seguenti progetti:
- Programma nazionale di sorveglianza dei disturbi mentali gravi (progetto Sorveglianza Epidemiologica Salute Mentale; S.E.ME.);
 - 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 nell’ambito di Guadagnare Salute;
 - Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia.
- *Ufficio di Statistica (UdS)*
- Le attività si sono svolte nell’ambito delle seguenti aree di ricerca:
- Mortalità, sorveglianze: conclusa l’attività nel Progetto EU MOMO (*Mortality Monitoring*) sia nel *Coordination Team* che con la responsabilità del *WP Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems in Europe*, con reporting finale e *dissemination*. Analizzati i dati di mortalità italiani più recenti (2006 e 2007) con la predisposizione di appositi report. Avviato il Progetto TRIPLE-S-AGE (*Syndromic Surveillance Survey, Assessment towards Guidelines for Europe*) dove l’UdS coordina il *WP Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*.
 - Epidemiologia ambientale: proseguito il filone di ricerca sui temi Salute e Ambiente, in collaborazione con il Dipartimento AMPP, con l’avvio del Progetto CCM Sorveglianza Epidemiologica di Popolazioni Residenti in Siti Inquinati, dove l’UdS è UO.
 - Progetto ERA: elaborato un Atlante sulle Ospedalizzazioni per Cause Prevenibili.
 - Indagini sullo stato di salute: 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 (THL)* finlandese e *Statistics Norway* ha svolto attività di formazione, preparazione dei manuali, nonché consulenze su *data protection* e *informed consent*.
 - Progetto EURHOBOP (*EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*): proseguite le attività di coordinamento del WP2 (*dissemination*).
 - Registro Italiano ArtroProtesi e Progetto BENGIO: proseguite le attività di coordinamento e conduzione.
 - Proseguiti inoltre gli Studi sul Fenomeno Suicidario e altri aspetti della Salute Mentale, le collaborazioni al Progetto PASSI e le attività di Epidemiologia clinica sui malati di Epatite C.
 - Progetto Integrato Oncologia “Interventi Riabilitativi in Oncologia” (di cui l’UdS è UO): proseguite le analisi dei percorsi ospedalieri e i bisogni assistenziali e di cura dei pazienti oncologici lungo-sopravvissuti, con particolare attenzione ai pazienti affetti da tumore dello stomaco.
 - Concluso lo studio, in collaborazione con il CNMR, basato sull’analisi delle cause multiple di decesso e finalizzato all’analisi della mortalità associata alla Neurofibromatosi tipo 1 e il Progetto Nazionale Valorizzazione delle Fonti Informative.
 - Svolta l’attività istituzionale in ambito SISTAN per l’intero ISS, di coordinamento della produzione statistica e di conduzione di corsi di formazione. Svolte elaborazioni rapide per rispondere a quesiti di sanità pubblica posti da varie istituzioni (es. interrogazioni parlamentari).

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 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 associazioni con outcome ed esito terapia; miRNA come marcatori di prognosi (progetto oncologia).
- 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

- Progetto CA.ME.LI.A 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 Abiategrasso.
- Progetto M.A.RE.A. (*Metabolic alterations in Reggio Calabria adolescents*):
 - Studio su obesità, rischio cardiovascolare e ispessimento dell'intima della carotide in un campione di adolescenti del comune di Reggio Calabria (700 soggetti).
 - Studio su NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*) e ispessimento dell'intima della carotide.

Studi su aspetti etici della ricerca

Studio CTNS sulle implicazioni etiche della comunicazione di chiusura di una sperimentazione clinica ai soggetti partecipanti.

Sistema Nazionale per le linee guida (SNLG)

L'elaborazione di linee guida, documenti di revisione rapida e *consensus conference* prevede analogamente a progetti di ricerca le seguenti fasi di sviluppo di 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 *consensus conference* e linee guida in corso con lo stato di avanzamento.

- *Consensus conference*
I Disturbi Specifici dell'Apprendimento. Celebrata la *consensus* il 6 e 7 dicembre 2010 e presentata bozza delle raccomandazioni; in corso la stesura del documento definitivo.
- Linee guida
 - Taglio cesareo una scelta appropriata e consapevole (pubblicata)
 - La gravidanza fisiologica: stesura dei capitoli informazione alla donna, organizzazione dell'assistenza, stili di vita, screening per anomalie fetali: pubblicata.
 - La profilassi antibiotica nella chirurgia protesica: in via di stampa.
 - Valutazione comparativa di tre linee guida internazionali sulla profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia protesica: documento completato, inviato ai referee.
 - Aggiornamento della LG NICE sul trattamento dell'alluce valgo documento completato, inviato ai referee.
 - Banca dati comparativa di linee guida internazionali sul mal di schiena: stesura del documento definitivo.
 - Impiego delle tecniche di imaging nella diagnostica delle demenze: pubblicata.
 - Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto terminata la ricerca bibliografica e la valutazione degli studi reperiti; in corso la stesura del documento.
 - Il respiro sibilante nel bambino in età prescolare: valutazione degli studi reperiti.
 - Taglio cesareo le indicazioni. Definizione delle strategie di ricerca: elaborazione del documento finale; procedure di pubblicazione.
 - Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico valutazione degli studi reperiti e stesura delle sintesi delle evidenze scientifiche.
 - Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson: elaborazione delle strategie di ricerca e prima selezione della letteratura.
 - Psoriasi e artrite psoriasica nell'adulto organizzazione della prima riunione di panel.
- Documenti di revisione rapida
 - Trattamento chirurgico della scoliosi: stesura del documento definitivo.
- Conferenze di consenso
 - I disturbi specifici dell'apprendimento stesura del documento definitivo.

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:

- La società italiana di pediatria (SIP)
- L'Università di Avogadro, l'Università Cattolica
- Società Italiana di Ortopedia e Chirurgia (SIOT)

In corso di definizione sono gli accordi di collaborazione con:

- L'azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer (Firenze)
- L'Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiana (ADOI)
- La Lega Italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze (LIMPE)
- L'Associazione Italia Parkinson (AIP).

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 EURO CARE 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 EURO CARE consente di analizzare neoplasie rare (studio RARE CARE 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.
- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il Reparto è stato 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 (i.e. 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 e valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.

Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari: attività di ricerca eziologica, di valutazione del rischio nella popolazione italiana, di sorveglianza, di formazione, di prevenzione a livello comunitario e individuale, di promozione della salute. Gestisce la banca dei campioni biologici del CNESPS, inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e nel *BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*.

Attività di ricerca eziologica: attraverso la gestione della banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, caratterizzata da studi longitudinali (MONICA-Latina, MONICA-Friuli e MONICA-Brianza, MATISS, ATENA, FINE, OEC-1998 e OEC/HES-2008) con esami diretti di campioni di popolazione italiana adulta e follow-up per mortalità totale, specifica per causa e per eventi cardio-cerebrovascolari non fatali; la banca dati, composta da 54.712 individui arruolati tra il 1983 e il 2010 (è ancora in

corso l'arruolamento dell'ultima coorte) è arricchita dalla banca di campioni biologici raccolti a partire dal 1987 (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine). Questi dati permettono di: i) stimare l'incidenza e la prevalenza di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, *angina pectoris*, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack*, TIA) e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, insufficienza renale; ii) valutare il ruolo predittivo dei classici fattori di rischio nei confronti delle malattie cardiocerebrovascolari, delle malattie legate all'invecchiamento, dei disturbi cognitivi e della disabilità; per le coorti della provincia di Latina anche l'associazione con i tumori; iii) stimare attraverso studi prospettici o caso-controllo annidati nella coorte, attraverso l'utilizzo della banca di campioni biologici, l'associazione con nuovi fattori di rischio, quali la fibrinogenemia, microalbuminuria, trigliceridemia, filtrato glomerulare, glicemia a digiuno, emoglobina glicata e fattori infiammatori; iv) partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari; v) stimare lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari e cronico-degenerative nella 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 al resto della popolazione, il costo e la qualità di vita in età avanzata.

Valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana: attraverso l'utilizzo della banca dati del Progetto CUORE e la realizzazione di funzioni di rischio appropriate per la popolazione italiana sono stati realizzati la carta del rischio e il punteggio individuale per uomini e donne, non diabetici e diabetici, di età compresa fra 35 e 69 anni; questi strumenti sono applicati nella pratica clinica per la stratificazione del rischio a dieci anni e utilizzati per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria. È in corso l'aggiornamento della carta del rischio attraverso l'arruolamento nel Progetto CUORE di coorti di popolazioni esaminate alla fine degli anni '90 in modo da aggiornare la distribuzione dei fattori di rischio e la presenza di malattia nella popolazione, estendere la predizione ad una fascia di età più ampia (35-74 anni) e identificare funzioni di rischio specifiche per fasce di età e sesso con l'opportunità di inserire nuovi fattori di rischio (es. glicemia a digiuno).

Attività di sorveglianza: viene realizzata attraverso: i) il 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 con lettura centralizzata degli ECG secondo il codice Minnesota e la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati e internazionali (MONICA-WHO ed *European Society of Cardiology* – ESC/ACC) per la costruzione dei valori predittivi positivi al fine di costruire tassi di attacco e letalità confrontabili a livello nazionale e internazionale; ii) applicazione di modelli (MIAMOD e IMPACT) per lo studio e la valutazione dei *trend* di incidenza, prevalenza e mortalità coronarica e cerebrovascolare attraverso l'utilizzo di diverse fonti di informazione (mortalità, SDO, studi longitudinali, Registri di popolazione, *Health Examination Survey* – HES, *trial* clinici); iii) conduzione di HES con l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione adulta italiana per la valutazione dello stato di salute, delle malattie cronico-degenerative, della disabilità, della capacità cognitiva, della percezione dello stato di salute; iv) valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria attraverso la raccolta di indicatori obiettivi per valutare alcune abitudini e stili di vita (quantità del sale nelle urine delle 24 ore, cotinemia, monossido di carbonio, nutrienti); v) sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria stimato nella popolazione generale attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe da parte degli MMG, specialisti e centri trasfusionali (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare); vi) stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del

Paese; vii) collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella *Interview Survey* quali peso e altezza attraverso la HES; viii) collaborazione con lo studio PASSI per la completezza di informazioni autoriportate nell'ambito delle patologie cardiovascolari e dei fattori di rischio; ix) realizzazione del Programma Statistico Nazionale dell'ISTAT che include gli studi HES e il Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari.

Formazione: include l'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; la responsabilità del piano nazionale di formazione degli MMG per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale nella pratica clinica; l'organizzazione di corsi per trasfusionisti e associazioni dei donatori di sangue sull'uso e applicazione della carta del rischio nei donatori di sangue; l'organizzazione di corsi per operatori dei Registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, incluso della applicazione del software di appaiamento dei file di mortalità e dimissione ospedaliera per l'identificazione degli eventi correnti, la validazione degli eventi anche attraverso la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota, la costruzione dei tassi di attacco e di letalità; l'organizzazione di corsi per la prevenzione secondaria dell'ictus. Il piano nazionale di formazione degli MMG e comprende anche la raccolta di dati che confluiscono nell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare, nonché l'organizzazione di workshop regionali degli operatori che partecipano al Progetto CUORE per la discussione dei dati raccolti e l'implementazione della prevenzione a livello individuale.

Prevenzione e promozione della salute: il Progetto CUORE fa parte del progetto Guadagnare Salute del Ministero della Salute, contribuisce alla preparazione e alla disseminazione di materiale divulgativo e video per la riduzione e il mantenimento dei fattori di rischio a livello favorevole attraverso sani stili di vita (alimentazione, per una diffusione della dieta mediterranea aggiornata al XXI secolo e per la riduzione del sale nella alimentazione, una regolare attività fisica e l'abolizione del fumo); partecipa al programma MINISAL-GIRCI per la riduzione del sale aggiunto nella alimentazione; per quest'ultimo programma nell'ambito della HES valuta la eliminazione del sodio, del potassio e dello iodio nelle urine delle 24 ore nelle persone esaminate.

In ambito internazionale partecipa nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* della DG-SANCO alla stesura di raccomandazioni degli indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiocerebrovascolari in Europa, collaborando ai progetti EUHSID, EUGLOREH, FEHES per la definizione di procedure e metodologie per la validazione degli eventi, allo studio delle malattie cardiocerebrovascolari nei migranti (MEHO), allo studio per spiegare i *trend* di mortalità per malattie cardiocerebrovascolari nei diversi Paesi europei (IMPACT-EURO HEART II); partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM e FINE fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; partecipa a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi (colesterolo totale e lipoproteine ad alta densità – *High Density Lipoprotein* – HDL, trigliceridemia, lipoproteine a bassa densità – *Low Density Lipoprotein* – LDL), dei fattori della infiammazione, del fibrinogeno, della glicemia a digiuno nello sviluppo delle malattie cardiocerebrovascolari nell'ambito del progetto *Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)*; partecipa alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei trends della mortalità; partecipa alla definizione di nuovi criteri diagnostici per l'infarto del miocardio (WHO), alla revisione delle linee guida europee per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (ESC), alla definizione dei programmi di prevenzione nei paesi in via di sviluppo (WHO). Fa parte della *Joint Action per la Health Examination Survey* italiana attraverso l'esame e la raccolta di dati e campioni biologici per la

realizzazione di un sistema di sorveglianza europeo. Coordina lo studio sul ruolo della glicemia, della disglicemia e della emoglobina glicata nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'ambito dell'accordo Italia-USA dell'ISS.

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

In particolare l'attività è rivolta alla:

- Creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari;
- Coordinamento del programma "PROGRESSI" con elaborazione di indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza utilizzando i dati di ricoveri ospedalieri dal 2004 ad oggi; sperimentazione di una nuove metodologie statistiche di analisi dati per il miglioramento delle stime; implementazione e gestione di un sito web dedicato per la diffusione dei risultati.
- Coordinamento dello Studio OBSERVANT, svolto in collaborazione con Ministero della Salute, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), Regioni, Federazione Italiana di Cardiologia (FIC), Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH), Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) e *Italian Association Of Cardiothoracic Anaesthesiologists* (ITACTA) nei Laboratori di Emodinamica e nelle Cardiochirurgie distribuite sull'intero territorio nazionale. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (AVR, TAVI e terapia medica) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa e prevede l'avvio di collaborazioni internazionali (UK e USA) mirate alla condivisione delle esperienze e al confronto dei risultati ottenuti in diversi setting e approcci metodologici.
- Collaborazione con AGENAS per lo svolgimento delle attività previste nel Piano nazionale esiti finalizzate alla produzione sistematica di indicatori di esito a livello nazionale e alla sperimentazione dell'uso di sistemi informativi regionali per la creazione di nuovi indicatori in specifiche aree di interesse (tumori e diabete).
- Collaborazione con l'*Imperial College (DFU)* per la sperimentazione in Italia di nuovi indicatori di appropriatezza, sicurezza e processo, sviluppati per il sistema sanitario inglese e utilizzati quale strumento di politica sanitaria per la valutazione continua del rendimento delle AO.
- Organizzazione e conduzione di corsi di formazione a livello nazionale per operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull'utilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull'uso dei *package* statistici.

Competenze sviluppate

Esperienza specifica nell'epidemiologia, prevenzione, sorveglianza e valutazione del rischio delle malattie cardiocerebrovascolari, nello studio dei *trend* delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, nella valutazione di campagne di prevenzione a livello comunitario e individuale; in questo ambito sono state sviluppate esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, della raccolta della mortalità specifica e per eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari attraverso la validazione con applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale; esperienza specifica è stata sviluppata per la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, per la codifica dei certificati di morte, delle diagnosi di dimissione ospedaliera della revisione delle cartelle cliniche secondo l'applicazione di criteri standardizzati; esperienze specifiche nella progettazione, conduzione, formazione del personale,

controlli di qualità per la HES; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella costruzione, controlli di qualità, elaborazione e analisi di banche dati; esperienza specifica è stata sviluppata nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico a bassa temperatura (-196°C, -80°C e -30°C) secondo il tipo di materiale da conservare (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine), nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per la costruzione dei consensi informati per le indagini e la conservazione dei campioni biologici; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione degli MMG per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, della prevenzione secondaria dell'ictus e dell'epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, della formazione per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei *trend* della mortalità.

Il gruppo che si occupa di valutazione osservazionale di esiti di interventi sanitari ha sviluppato: esperienza specifica nella valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; esperienza specifica nell'uso delle metodologie statistiche di *risk/propensity adjustment* per la stima di indicatori di esito; esperienza nella sperimentazione e nella valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito; 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 cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche attraverso i Registri di popolazione distribuiti a nord, centro e sud del Paese con raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana;
- sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari nei migranti;
- sorveglianza dell'uso e applicazione della valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare con il software cuore.exe e i software della medicina generale (MILLEWIN);
- 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;
- follow-up degli studi di coorte appartenenti al Progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari, attraverso la raccolta delle cartelle cliniche, la applicazione dei criteri diagnostici, inclusa la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota;
- studio del ruolo predittivo dei “classici” e dei nuovi fattori di rischio nei riguardi delle malattie cardiocerebrovascolari;
- studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
- 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, glicemia a digiuno, creatininemia);
- partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari;
- partecipazione a metanalisi per valutare il ruolo di fattori di rischio emergenti per lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari;

- screening di popolazione (HES) per la misura dei fattori di rischio (assetto lipidico e metabolico, pressione arteriosa, misure antropometriche), sugli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcol, consumo di sodio, 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; studi per le validazioni di misure della *Health Interview Survey* 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;
- preparazione del manuale delle operazioni internazionale della HES per l'implementazione di un sistema di sorveglianza europeo sullo stato di salute con descrizione di procedure e metodologie standardizzate e comuni a livello europeo per la raccolta dei fattori di rischio, per la definizione dello stato di salute, per la definizione di criteri diagnostici per la identificazione delle malattie, degli esami di laboratorio, per la conservazione del materiale biologico e per la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota;
- formazione degli MMG, cardiologi, infermieri, trasfuzionisti e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare e sulla implementazione della prevenzione primaria attraverso gli stili di vita;
- mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici;
- creazione e gestione di un registro di patologia (OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa (AVR, TAVI e terapia medica); coordinamento del sistema di Monitoraggio clinico per il controllo di qualità dei dati;
- centralizzazione delle SDO (anni 2006 e successivi) nell'ambito del Programma PROGRESSI e calcolo di indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza; implementazione e gestione di un sito web dedicato per la diffusione dei risultati;
- definizione e implementazione di procedure di *record linkage* tra SDO e Registri di patologia per la valutazione degli esiti;
- sperimentazione dell'uso di sistemi informativi regionali per la creazione di nuovi indicatori in specifiche aree di interesse (tumori e diabete);
- elaborazione di specifici modelli di *risk/proensity adjustment* per ciascun indicatore considerato;
- sperimentazione di metodologie statistiche innovative per il calcolo di indicatori di esito;
- definizione e misurazione di indicatori di esito per la valutazione di nuove tecnologie introdotte nell'SSN in assenza di prove di efficacia;
- sperimentazione di nuovi indicatori di appropriatezza, sicurezza e processo, per la valutazione continua del rendimento delle AO;
- formazione di operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull'utilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull'uso dei *package* statistici.

Principali risultati/ricadute

- Carta del rischio e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare (CCV) 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;
- software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici;
- software per l'appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, applicazione dei valori predittivi positivi e calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari;
- pubblicazioni con *peer review* e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali;
- produzione sistematica d'indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza da SDO nazionali;
- nuovi indicatori di esito in specifiche aree d'interesse da sistemi informativi disponibili solo in alcuni SSR.
- modelli di *risk/propensity adjustment*, specifici per ciascun indicatore considerato;
- nuove metodologie statistiche per l'analisi dati nell'ambito della valutazione comparativa degli esiti;
- proposta di nuovi indicatori di appropriatezza, sicurezza e processo, per la valutazione continua del rendimento delle AO;
- sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
- sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;
- costruzione e gestione del sito <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari;
- costruzione e gestione del sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx> per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI;
- costruzione e gestione del sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.

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, dell'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 sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa e emergenze sanitarie.
- Promozione della salute
Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

Attività e progetti nazionali

Coordinamento di sistemi speciali di sorveglianza:

- legionellosi;
- malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
- resistenza agli antibiotici, AR-ISS/network di laboratori di microbiologia (MICRONET);
- morbillo, rosolia in gravidanza e rosolia congenita; malattia neuro invasiva da West Nile Virus;
- Chikungunya e Dengue nell'uomo (in alcune Regioni);
- coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della pandemia influenzale 2009-2010 e della stagione influenzale 2010-11: i) sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali - INFLUNET; ii) attivazione di un sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata; iii) attivazione di una sorveglianza speciale delle ospedalizzazioni, delle forme gravi e complicate e dei decessi; iv) valutazione dell'eccesso di mortalità stagionale attribuibile all'influenza e alle sue complicanze; v) valutazione del numero di accessi e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorso sparsi sul territorio nazionale;
- sperimentazione di un sistema di sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso;
- gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in quattro Regioni italiane;
- supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es. morbillo, meningiti batteriche, legionellosi, tossinfezioni alimentari, Chikungunya, influenza pandemica A/H1N1v, tubercolosi e micobatteriosi atipica);
- sviluppo di un Rete e un Sistema Pilota di Allerta Rapido (SAR) che produce informazioni tempestive su rischi infettivi per la sanità pubblica e ne permette lo scambio tra operatori a livello centrale e periferico con una nuova componente attiva di screening sistematico di notizie, attinte da media nazionali e internazionali, e una componente

passiva basata sui sistemi nazionali esistenti di sorveglianza speciale e sindromica (EpiInt, *Epidemic Intelligence*);

- conduzione di una indagine sullo stato di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita a livello regionale e di ASL;
- ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV (coorti oggetto di offerta attiva, modalità di invito, vaccino utilizzato e modalità di approvvigionamento, delibere e documenti regionali) e monitoraggio semestrale dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione;
- sviluppo di modelli matematici per la stima dell'impatto e dell'efficacia delle misure di controllo per la Chikungunya e Dengue in Italia;
- studio pilota per la valutazione della matrice dei contatti per lo studio della diffusione delle malattie infettive in ambito ospedaliero;
- disegno e sviluppo di modelli matematici sulla diffusione dell'influenza stagionale e pandemica nella popolazione italiana e valutazione delle diverse misure di controllo adottabili;
- 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;
- valutazione dell'efficacia in Italia del vaccino pandemico nel 2009-10 e del vaccino antinfluenzale trivalente per la stagione 2010-11 mediante uno studio caso-controllo e uno studio con il metodo di screening nell'ambito di un progetto europeo (I-MOVE, Influenza Vaccine Effectiveness study);
- elaborazione e stesura di protocolli e linee guida per la gestione dei focolai di malattie trasmesse attraverso gli alimenti;
- mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazioni italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

Attività e progetti 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 (progetto europeo VENICE 2). Nel 2010 sono state condotte indagini per confrontare i programmi vaccinali su HPV, rotavirus, influenza stagionale e pandemica, varicella, pneumococco e MMPR in popolazioni difficili da raggiungere. Inoltre sono state descritte le strategie vaccinali per l'adulto negli Stati membri.
- 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).
- Partecipazione ad un progetto europeo per la promozione dell'accesso alle vaccinazioni delle popolazioni migranti in Europa, tramite la stesura di linee guida e raccomandazioni sulla base delle informazioni raccolte. Il progetto prevede l'istituzione di un Network di collaborazione tra istituzioni e organizzazioni che si occupano di salute dei migranti, di sanità pubblica e di vaccinazioni (progetto europeo PROMOVAX).
- Elaborazione di una metodologia per l'implementazione di un piano operativo per stimare l'impatto delle malattie infettive nell'UE e nei Paesi EEA/EFTA (progetto europeo BoCD, *Burden of Communicable Diseases*).

- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *Global Health Initiative Action Group on EARly warning and Response* (GHSAG-EAR) nel quadro della *Global Health Security Initiative* (GHSI) tesa a rafforzare la preparazione e la risposta a minacce terroristiche (biologiche, chimiche e radio-nucleari, CBRN) e all'influenza pandemica attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce.
- Partecipazione al gruppo di lavoro denominato *WHO Informal Network for Mathematical Modelling for Pandemic Influenza H1N1 2009* coordinato dalla WHO teso ad assistere la WHO nel descrivere e valutare l'impatto della pandemia influenzale del 2009 e per fornire analisi per guidare le decisioni di sanità pubblica attraverso l'applicazione dei modelli matematici ai dati di sorveglianza epidemiologica e virologica.

Partecipazioni a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC

- Antibiotico resistenza (EARS-net);
- Malattie batteriche invasive da meningococco e *Haemophilus influenzae* (IBD);
- Legionellosi associata ai viaggi (ELDSNet);
- Influenza stagionale (EISN);
- Invio annuale dei dati nazionali di sorveglianza all'ECDC per la produzione del Rapporto Annuale Epidemiologico.

Attività di formazione

- Docenze in Igiene e sanità pubblica per la Facoltà di Medicina, Università Tor Vergata e Sapienza Università di Roma; docenza in Igiene, Epidemiologia e Statistica per la Laurea triennale in Scienze infermieristiche, Sapienza Università di Roma; partecipazione a sedute di laurea di Università italiane.
- Corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari e dell'SSN.
- Sede di addestramento e partecipazione a corsi internazionali nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET).

Contributi tecnico-scientifici

- Contributi tecnici alla stesura del Piano nazionale vaccini, Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, rapporti, circolari e linee guida a livello nazionale.
- Risposte a richieste di pareri da parte delle ASL e a interrogazioni parlamentari.
- Contributi su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per le Regioni e le ASL.
- Contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive in collaborazione con l'ECDC.
- Revisione di articoli scientifici e progetti in ambito nazionale e internazionale.
- Contributi alla preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del sito web Epicentro (www.epicentro.iss.it).

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 una azione trasversale all'interno del CNESPS.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.iss.it/gemelli) che conta sulla partecipazione di circa 24.000 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, SLA) in studi prevalentemente gemellari.

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

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Ed è per questo importante continuare la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci nella pratica clinica corrente nella quale i pazienti trattati rappresentano la popolazione realmente esposta e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva.

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

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

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

Competenze sviluppate

Il Reparto ha acquisito, grazie ad una 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.

Il Reparto organizza diverse iniziative di formazione e seminari in ISS e il suo personale è inoltre coinvolto come docente o relatore in numerosi corsi e seminari organizzati da enti esterni.

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.

Nel corso dell'anno 2010 sono stati pubblicati due rapporti sull'uso dei farmaci in Italia nel 2009 e nel periodo gennaio-settembre 2010.

Lo svolgimento delle diverse attività inerenti alla prescrizione farmaceutica è stato anche sostenuto dalla collaborazione scientifica che è in corso da oltre dieci 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. La collaborazione ha, inoltre, portato alla realizzazione di attività comuni mirate alla promozione dell'uso appropriato dei farmaci e alla conduzione di studi epidemiologici sul profilo di sicurezza dei farmaci. Nel 2010 è stato pubblicato un Rapporto ISTISAN sull'analisi della prescrizione farmaceutica nel 2009.

In considerazione dei risultati conseguiti la collaborazione scientifica tra ISS e Regione Umbria è stata rinnovata per il periodo 2011-2013.

Un'analoga attività di collaborazione è stata avviata nel 2009 con la Regione Lazio e nel 2011 con la ASL di Salerno. L'obiettivo generale è quello di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica sia in ambito territoriale che ospedaliero, di valutare la variabilità dei comportamenti prescrittivi fra aziende sanitarie, fra distretti, e fra gruppi di medici; di stimare l'impatto, sui livelli di prescrizione e sull'appropriatezza, dell'introduzione di nuove molecole rimborsabili dall'SSN e degli interventi a livello nazionale e regionale sulla prescrivibilità (per es. farmaci equivalenti, variazioni nelle modalità organizzative) e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci.

Per facilitare agli operatori sanitari l'utilizzo dei risultati dei diversi sistemi di rilevazione durante la stagione pandemica 2009-2010 il CNESPS, a partire dal 26 ottobre ha pubblicato un resoconto settimanale complessivo chiamato *Flunews* in cui veniva fatto il punto della situazione con una lettura integrata dei risultati raccolti da cinque sistemi di sorveglianza. *Flunews* è stato inviato al Ministero della Salute e successivamente pubblicato su Epicentro consentendo una comunicazione efficace e una diffusione tempestiva a livello locale di tutte le informazioni raccolte. Il bollettino *Flunews* è stato tradotto in inglese, pubblicato su Epicentro e inviato all'ECDC. Nell'ambito del bollettino settimanale il Reparto di Farmacoepidemiologia ha condotto una sorveglianza sull'andamento delle vendite di alcune categorie di farmaci il cui uso può essere correlato con la diffusione dell'influenza.

Le categorie farmaceutiche selezionate sono state: antibiotici (ATC J01), analgesici (ATC N02B) e antivirali (ATC J05AH).

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 della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré. La sicurezza della vaccinazione è cruciale nel determinare il successo o il fallimento di un programma di controllo della pandemia influenzale. Infatti, i potenziali problemi di sicurezza associati all'uso dei vaccini hanno

molto spesso portato a seri problemi di gestione delle campagne di vaccinazione di massa sia nei Paesi in via di sviluppo, che nei Paesi più industrializzati. Pertanto, in questo contesto, il monitoraggio attivo sulla sicurezza dei vaccini rappresenta un aspetto cruciale per sviluppare la giusta fiducia nei confronti delle autorità sanitarie, sia da parte della popolazione che da parte degli operatori sanitari coinvolti nella campagna di immunizzazione; inoltre, il monitoraggio risulta essenziale per reagire velocemente ad un segnale di *safety* che potrebbe insorgere durante la pandemia.

Ad oggi, la principale preoccupazione sui vaccini antinfluenzali e in particolare quelli contenenti il ceppo H1N1, riguarda l'insorgenza di eventi avversi di natura neurologica come, ad esempio, la sindrome di Guillain Barré (GBS). La GBS è caratterizzata da una poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria e demielinizzante, talvolta preceduta da un'infezione di natura influenzale (*influenza like illness [ILI]*). Pertanto, la vaccinazione dovrebbe primariamente proteggere dalla GBS e ridurre l'incidenza. D'altra parte, i vaccini per l'H1N1 possono indurre lo sviluppo di anticorpi *cross*-reattivi anti-gangliosidi che sono associati all'insorgenza della GBS. Diversi studi hanno infatti mostrato un aumento del rischio successivo (entro 42 giorni) alla vaccinazione anti-influenzale che varia da 7 (i.e. campagna vaccinale del 1976) fino a circa 1,5 (i.e. campagna vaccinale del 1992-4). Le limitazioni metodologiche tipiche dei sistemi di segnalazione spontanea, in aggiunta alla constatazione che il ceppo H1N1 sarà incluso nei vaccini stagionali 2010, hanno indotto l'AIFA a stimolare la conduzione in Italia di uno studio eziologico formale con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra vaccinazione e GBS durante e dopo la campagna di vaccinazione il più precocemente possibile.

L'obiettivo primario dello studio (che si concluderà nel corso del 2011) è quello di fornire la stima del rischio relativo di GBS successivo alla vaccinazione antinfluenzale, che nella stagione 2010-2011 includerà il ceppo H1N1 attraverso l'uso di processi e strumenti comuni in un ampio numero di Paesi europei.

Studio epidemiologico HERA. Si è conclusa l'analisi dei dati dello studio epidemiologico *case-series* sul rischio di morte per cause improvvise o mal definite (SIDS) in associazione alla somministrazione di vaccini durante i primi due anni di vita (HERA). Lo studio era stato avviato a seguito di un segnale di rischio di SIDS in associazione ai vaccini della prima infanzia, evidenziato in Germania, e ha contribuito all'analisi del profilo di rischio dei vaccini esavalenti in sede EMA. I risultati dello studio italiano non hanno confermato il segnale e sono stati presentati in un articolo scientifico accettato per la pubblicazione sulla rivista PLoS ONE. Lo studio è stato coordinato dal Reparto, in collaborazione con il Reparto di Malattie infettive del CNESPS, l'ISTAT e l'AIFA.

– Studi clinici sperimentali

- 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* era quello 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.

Durante lo studio sono emerse delle difficoltà di arruolamento tali che il Comitato di Coordinamento ha valutato all'inizio del 2010 che, mantenendo il tasso di arruolamento osservato, non sarebbe stato possibile, nei tempi previsti per lo studio, raggiungere il numero di pazienti stabilito e, dunque, non sarebbe stato eticamente giustificato proseguire con la sperimentazione.

Pertanto il Comitato di Coordinamento, in accordo con il *Data Safety Monitoring Board*, ha deciso di chiudere anticipatamente la sperimentazione in data 12 aprile 2010.

La chiusura dello studio è stata registrata (in conformità con l'allegato 12 del Decreto 21/12/2007) nell'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA in data 12 aprile 2010, dandone comunicazione ai Comitati Etici dei centri clinici in data 16 aprile 2010.

L'interruzione del *trial* non è stata motivata né da ragioni cliniche (es. legate a preoccupazioni sulla tollerabilità dei farmaci o ad una evidenza di inefficacia dei trattamenti) né da scarsa adesione dei centri clinici i quali hanno profuso il massimo impegno nell'esecuzione dello studio che rappresenta un esempio unico di collaborazione tra ISS e centri UVA per una comune attività sperimentale.

Dal punto di vista organizzativo lo studio *AdCare* è stato condotto in completa aderenza con le GPC adottando anche strumenti innovativi quale una piattaforma informatica che ha stimolato la crescita di una vera e propria "Comunità di Pratica" che può rappresentare un modello di riferimento nell'ambito della ricerca indipendente.

L'unico, fondamentale, ostacolo incontrato che ha prodotto la conclusione anticipata dello studio è stato quello relativo al processo del consenso informato legato alla necessità di nominare un rappresentante legale per tutti i pazienti con deterioramento cognitivo importante, come richiesto dalla attuale normativa italiana sulla sperimentazione clinica (art. 5 DL.vo 211/2003).

Le problematiche riscontrate in *AdCare* pongono, quindi, una serie di interrogativi sulla possibilità di condurre sperimentazioni in Italia con soggetti incapaci nel rispetto delle normative sulla buona pratica clinica.

Le conclusioni che si possono trarre sono quelle contenute nel comunicato ufficiale di chiusura dello studio rilasciato dal Comitato di Coordinamento di *AdCare*:

"La questione del consenso informato dei soggetti incapaci per la partecipazione nella ricerca è un problema che richiede da parte delle istituzioni una riflessione urgente. Le persone con demenza hanno infatti bisogno di cure efficaci, nelle fasi iniziali della malattia ma anche nelle fasi più avanzate dove molto si può e si deve fare per alleviare le sofferenze dei malati e dei loro familiari.

Il Comitato di Coordinamento auspica che l'esperienza dello studio *AdCare* possa servire a stimolare, anche in funzione di una recente espressione del Consiglio Superiore di Sanità, un intervento del legislatore per individuare, come è previsto in altri paesi europei, alcune figure che, grazie alla loro conoscenza della persona incapace, sarebbero nella condizione di dichiararne la volontà e quindi di svolgere la funzione di rappresentanza legale limitatamente alle sperimentazioni cliniche che potrebbero recare un beneficio diretto alla stessa persona incapace."

- Studio ELIOS

Il Reparto ha collaborato alla sperimentazione clinica multicentrica, in pazienti con SLA coordinata dal Dipartimento BCN. Lo studio clinico multicentrico di fase III, randomizzato, e controllato in doppio cieco a due bracci aveva l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei sali di litio in combinazione con il riluzolo nel trattamento della SLA. Nel mese di marzo 2010 è iniziato l'arruolamento dei pazienti; a metà dicembre lo studio però è stato interrotto per l'impossibilità di arruolare entro i tempi previsti un numero sufficiente di pazienti.

- Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

- o Sicurezza dei farmaci in pediatria

Il Reparto coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Lo studio è stato condotto fino al 2009 in quattro ospedali o dipartimenti pediatrici, e ha permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci. La sorveglianza attraverso ospedali di riferimento permette, infatti, di integrare le informazioni raccolte attraverso le segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Il principale punto di forza dello studio è quello di recuperare tutti gli eventi che si verificano durante il periodo di osservazione. Si supera così il principale limite delle segnalazioni spontanee, che è rappresentato da una possibile sottotifica differenziale fra farmaci a confronto. Con i dati raccolti nell'ambito di una sorveglianza attiva è possibile effettuare stime di rischio di reazioni avverse più affidabili di quelle derivanti dalle segnalazioni spontanee.

Nel corso della campagna vaccinale dell'autunno-inverno 2009-2010 la rete di ospedali pediatrici, allargata ad altri cinque centri, è stata utilizzata per condurre un approfondimento sulla sicurezza ed efficacia del vaccino per la prevenzione dell'influenza A-H1N1. In totale sono stati arruolati 986 bambini: 350 per problemi neurologici, 214 per malattie muco-cutanee, 77 per piastrinopenie, 65 per patologie gastroduodenali, 267 per sindrome simil-influenzale e 13 reazioni avverse a farmaci e/o vaccini. Al fine di monitorare l'andamento dello studio e di evidenziare immediatamente eventuali segnali di rischio associati al vaccino pandemico è stata sviluppata una piattaforma web per l'inserimento delle schede accessibile dal gruppo di coordinamento dell'ISS.

Per discutere le problematiche inerenti allo svolgimento dello studio sono state organizzate quattro riunioni periodiche presso l'ISS e i risultati dello studio sono stati presentati in un workshop.

Nel corso dello studio sono stati prodotti 17 rapporti con frequenza quindicinale, tali rapporti sono stati inviati a tutti i centri partecipanti e all'AIFA. Una relazione complessiva con le attività svolte e i risultati dello studio è stata inviata ad agosto all'AIFA.

I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza del vaccino anti A-H1N1 sono stati descritti in un articolo in inglese, a firma del gruppo di lavoro, che verrà inviato a breve a una rivista internazionale. È anche in fase di stesura un Rapporto ISTISAN. La sorveglianza è proseguita nella stagione influenzale 2010-2011 con l'obiettivo di valutare anche la sicurezza del nuovo vaccino antinfluenzale.

L'esperienza dello studio ha dimostrato vari punti di forza. Tra questi vanno segnalati innanzitutto la capacità dimostrata in Italia di predisporre in tempi rapidi uno studio in grado di rispondere ai quesiti di sicurezza emersi a livello internazionale e fornire segnali tempestivi di eventuali nuovi rischi. Un secondo punto di forza è rappresentato dal fatto che è stata potenziata la rete di ospedali pediatrici già attiva dal 1999 nella sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria, e che tale rete rappresenta un patrimonio a disposizione per eventuali nuovi studi. In considerazione di ciò si è ritenuto utile proseguire la sorveglianza attiva anche nel corso delle prossime campagne vaccinali. Ciò consentirà di continuare la sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci in pediatria e di approfondire la valutazione della efficacia e della sicurezza del vaccino contro l'influenza stagionale, su cui esistono pochi dati in età pediatrica. A questo scopo è stato presentato come progetto multiregionale nell'ambito dei fondi regionali 2008-2009 per la farmacovigilanza attiva.

Gli obiettivi generali dello studio saranno di: 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 stagionale nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza confermata 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.

La valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale nel prevenire eventi di ospedalizzazione per influenza è un argomento oggetto di dibattito in pediatria, in quanto poche sono le evidenze finora disponibili. I risultati di tale studio saranno quindi utili per predisporre le linee di indirizzo del Ministero della Salute, che, per esempio, per la stagione influenzale 2010-2011 aveva incluso la raccomandazione di vaccinare solo i bambini nelle categorie a rischio.

○ Sorveglianza sui prodotti di origine naturale

Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti "naturali" è attivo dal 2001 un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a tali prodotti. In particolare la sorveglianza si rivolge a quei prodotti utilizzati nella cosiddetta "medicina naturale": vitamine e minerali; prodotti a base di piante officinali; prodotti omeopatici; medicine tradizionali come ad esempio la medicina tradizionale cinese; probiotici; altri prodotti, come gli aminoacidi.

Considerati dai consumatori spesso più sicuri e innocui dei farmaci, i prodotti di origine naturale e gli integratori alimentari sono utilizzati indipendentemente dall'età e/o dalle condizioni fisiologiche o patologiche del consumatore con il potenziale rischio di determinare o aggravare quadri patologici. Deve, quindi, aumentare presso i consumatori la consapevolezza che un prodotto non è sicuro solo perché è "naturale" e che anzi, tanto più è plausibile la sua attività fisiologica, tanto più, in determinate condizioni individuali, ne potrebbero derivare effetti diversi da quelli attesi fino ad effetti indesiderati. Inoltre proprio a causa della loro presunta innocuità non vengono comunicati ai medici in occasioni di prescrizioni farmacologiche con il rischio di potenziamento di reazioni da interazione.

Va anche considerato che in alcuni casi il livello o la direzione dell'attività di un prodotto a base di piante potrebbero non essere connessi con i suoi requisiti intrinseci di composizione per la presenza di contaminazioni di varia natura o di vere e proprie contraffazioni.

Ne consegue l'esigenza di un attento monitoraggio delle reazioni avverse a tali prodotti finalizzata all'identificazione di possibili rischi che deve necessariamente passare attraverso sistemi di "segnalazione spontanea" che siano sufficientemente sensibili per mettere precocemente in evidenza possibili segnali di allarme.

Le segnalazioni possono essere effettuate, tramite una scheda *ad hoc* da chiunque osservi una reazione avversa da tali prodotti e inviate via fax al CNESPS-ISS.

La scheda è scaricabile in formato PDF dal sito www.epicentro.iss.it e da altri siti istituzionali.

Dall'inizio della sorveglianza al 2010 sono pervenute oltre 500 schede di sospette reazioni avverse.

Le segnalazioni 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. Il 71% dei prodotti erano a base di piante medicinali. Trentacinque reazioni a prodotti omeopatici (così definiti sulle confezioni) (30 omeopatici complessi e cinque omeopatici unitari). Nel 34% dei report è stato riportato l'uso concomitante di farmaci convenzionali. Hanno segnalato medici ospedalieri (40%), farmacisti (23%), MMG (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.

In seguito a questa esperienza e a drammatici fatti di cronaca è nata l'esigenza di 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.

Questa attività è stata svolta nel 2010 attraverso: i) un corso tenuto in ISS, la cui prima edizione è stata nel 2006, su "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale", rivolto a medici e farmacisti; ii) la partecipazione a numerosi corsi (tra i quali master universitari) e convegni nazionali e internazionali in cui sono stati presentati i risultati della sorveglianza; iii) la pubblicazione di numerosi articoli scientifici sull'argomento.

Infine, in collaborazione con la Società Italiana di Farmacologia, il Centro di Medicina naturale della ASL11 di Empoli e il Centro antiveleni dell'Ospedale Niguarda di Milano è stata messa a punto una locandina di informazione ai cittadini sulla sicurezza delle medicine complementari e non convenzionali. La diffusione della locandina è stata effettuata, in accordo con l'Ufficio Stampa dell'ISS. In particolare, è stato organizzato l'invio di 140 mila copie agli MMG, ai PLS e ai farmacisti all'interno dei loro giornali di categoria.

La locandina, il cui progetto grafico è stato elaborato dal Servizio Attività Editoriali di questo Istituto, è stata condivisa e sottoscritta da numerose società di medicina non convenzionale.

L'esperienza sin qui condotta ha permesso di delineare le dimensioni del problema e di identificare possibili strategie per la strutturazione e ufficializzazione del sistema su scala nazionale e in ambiti diversi.

Questo sistema sarà parallelo a quello relativo alle specialità medicinali e raccogliere in un banca dati diversa e specifica le segnalazioni di eventi avversi.

La rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF) consente la registrazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per questi prodotti solo se associati a uno o più farmaci sospetti. L'RNF non è quindi esaustiva per monitorare i prodotti "naturali" ed è necessario prevedere un'organizzazione complessiva delle attività con il coinvolgimento delle diverse strutture interessate, prevedendo anche una adeguata attività di informazione e aggiornamento rivolta ai consumatori e agli operatori sanitari.

Tenendo conto della particolarità di questi prodotti, per la valutazione dei segnali raccolti, si ritiene necessario creare un Comitato scientifico, composto da esperti in farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia, omeopatia,.

Per il supporto alle attività del Comitato scientifico sarà anche creato un Comitato di coordinamento, composto da esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS, AIFA, Ministero della Salute).

Per la condivisione delle segnalazioni tra i componenti di tali Comitati le segnalazioni che perverranno via fax al CNESPS-ISS saranno registrate tramite una piattaforma informatica. Tale piattaforma servirà alla condivisione delle segnalazioni e alle informazioni ad esse relative (schede tecniche dei prodotti, fotocopie delle etichette, anamnesi e follow-up clinico, ecc) con il Comitato scientifico. Alla piattaforma potranno accedere esclusivamente i componenti del Comitato di coordinamento e del Comitato scientifico con profili personalizzati.

Le segnalazioni saranno inserite settimanalmente nel database. Al momento dell'inserimento sarà generata una mail, che verrà inviata automaticamente ai componenti del Comitato Scientifico e del Comitato di coordinamento, con l'indicazione della gravità della reazione e della tipologia di prodotto coinvolto. In caso di reazioni gravi, secondo la definizione già data, si potrà decidere di approfondire il caso. Qualora ritenesse di ravvisare segnali di allarme (più segnalazioni relative alla stessa preparazione, uso di sostanze proibite, reazione seguita da decesso o che ha messo in pericolo la vita del paziente, più reazioni simili osservate in bambini o anziani o donne in gravidanza o allattamento), il Comitato scientifico ne darà tempestiva comunicazione al Comitato di coordinamento (ISS, AIFA e Uffici competenti del Ministero della Salute) per eventuali decisioni regolatorie (di allerta, sequestro, richiesta di esami di laboratorio, ecc.).

Eventuali esami tossicologici di prodotti e preparazioni galeniche o "casalinghe" saranno predisposti dall'ISS, e affidati ai ricercatori (ISS o altri) che verranno ritenuti più esperti, a seconda dei problemi da affrontare. Tra le problematiche che ci si potrà trovare ad affrontare bisogna prevedere la ricerca di metalli pesanti, aflatossine e alcaloidi, presenza di farmaci (là dove non dichiarato/autorizzato); oltre alla effettuazione di analisi microbiologiche, dosaggio di vitamine

Sempre nel campo delle medicine non convenzionali, nell'ambito del progetto Josil di collaborazione tra l'ISS e l'Università di Tianjin (Cina), una revisione sistematica sull'uso della Medicina Tradizionale Cinese per la riabilitazione *post stroke* è stata pubblicata sulla rivista *Stroke*. È stata, inoltre, completata una seconda revisione sistematica su un prodotto a base di *astragalus membranaceus* (*Huangqi*), molto utilizzato in Cina come trattamento complementare alla medicina occidentale, per lo scompenso cardiaco cronico. L'articolo è stato inviato alla rivista PLOS ONE.

- Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV. Il Reparto partecipa a una sorveglianza attiva tutt'ora in corso sulla popolazione di donne di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV.
 - Programmi di Gestione integrata
 - o 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 sul diabete che definisce le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito; le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze; gli indicatori per il monitoraggio del processo di cura. 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. L'indagine qualitativa si è posta l'obiettivo di: descrivere i bisogni di informazione dei pazienti diabetici e delle loro famiglie rispetto alla gestione integrata del diabete (rete dei servizi) e alla prevenzione attiva delle complicanze (cosa fare e quando); identificare le persone, gli strumenti e le modalità di diffusione delle informazioni.

La gestione integrata prevede un cambiamento forte delle modalità di cura e di gestione del paziente e prevede, inoltre, la realizzazione di un sistema informativo. È indispensabile, quindi, che tutte le persone con diabete coinvolte siano adeguatamente informate ed esprimano il loro consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati. A questo scopo è stato realizzato, un pieghevole che illustra gli elementi essenziali di un modello di assistenza di tipo gestione integrata e contiene i moduli per la raccolta dell'adesione informata al percorso e il consenso informato al trattamento dei dati.

Tutti i documenti prodotti nell'ambito del progetto IGEA sono resi disponibili attraverso il sito del progetto: www.epicentro.iss.it/igea.

○ Altri progetti

- 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 unit* da distribuirsi nei corsi; collaborazione con la UO A per le attività di prevenzione integrate con la medicina generale coordinata dallo stesso Reparto.

- 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 Salute e 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.

- Progetto ALCOVE (*Alzheimer COoperative Valuation in Europe*)

La *joint action* ALCOVE promossa da diversi Paesi europei prevede la valutazione critica degli studi epidemiologici finora condotti, l'identificazione delle migliori pratiche assistenziali rivolte ai pazienti con demenza che vivono a casa e nelle strutture per lungodegenti, condivisione a livello regionale degli standard nazionali e internazionali (raccomandazioni/linee guida) relative a

tutte le aree di intervento del progetto (l'organizzazione, i requisiti informativi, la formazione degli operatori, la comunicazione ai cittadini, ecc.). Questo reparto ha l'incarico di coordinare il *workpage* 4 del progetto. In particolare questo WP avrà il compito di valutare le evidenze epidemiologiche disponibile sulla frequenza della demenza e sull'organizzazione dei servizi dedicate.

- Il percorso assistenziale delle persone affette da demenza
L'obiettivo del progetto, finanziato dal Ministero della Salute, che si inserisce nel contesto di una *joint action* europea (ALCOVE) sulla demenza, è l'identificazione delle migliori pratiche assistenziali rivolte ai pazienti con demenza che vivono a casa e nelle strutture per lungodegenti, nonché la condivisione a livello regionale di standard nazionali e internazionali (raccomandazioni e linee guida) relativi alle aree di intervento previste (l'organizzazione, i requisiti informativi, la formazione degli operatori, la comunicazione ai cittadini), anche partendo dalla valutazione critica degli studi epidemiologici finora condotti.
- Un approccio integrato per l'individuazione di marcatori funzionali, biochimici e genetici di valore diagnostico e prognostico in persone anziane, molto anziane (centenari) e con deficit neurologico (demenza, demenza di Alzheimer, *Mild Cognitive Impairment*)
In questo progetto, finanziato nell'ambito della Ricerca finalizzata del 2008, viene proposto un approccio integrato capace di valutare nel loro insieme i diversi domini interessati (aspetti clinici, epidemiologici, funzione cognitiva, capacità fisica, marcatori del metabolismo lipidico e dell'infiammazione, marcatori genetici e epigenetici) al fine di giungere, attraverso l'uso di strumenti statistici avanzati, ad individuare indici di rischio da applicare sia alla popolazione generale che a sottogruppi con caratteristiche peculiari. È necessario utilizzare disegni di studio innovativi quali quelli che coinvolgono centenari, famiglie longeve, gemelli. Particolare attenzione verrà data in questo progetto alla componente infiammatoria e vascolare e alla componente epigenetica, fino ad oggi inesplorata, capace di mediare stimoli ambientali e tradurli in alterazioni a livello del DNA. Il progetto intende quindi rispondere a queste domande utilizzando un approccio multidisciplinare che comprenda: un approccio epidemiologico (descrittivo, analitico, clinico) e di ricerca di base (genetico, epigenetico e biochimico-molecolare).
- 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.
- Partecipazione al Piano Nazionale delle Linee Guida
Questo Reparto ha partecipato alla stesura dell'LG sul'uso delle *neuroimaging* nelle demenze e sta coordinando l'LG sulla diagnosi e trattamento nella malattia di Parkinson. Inoltre è coinvolto nei lavori del *panel* dell'LG sull'autismo in età dello sviluppo. Infine ha partecipato alla valutazione della *Consensus Conference* sulla dislessia.

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 “Studio delle cause di mortalità e morbilità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna”.
- Coordinamento del progetto “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni” al cui interno ci sono le tre attività “OKkio alla SALUTE”, “Zoom 8” e “HBSC”.
- Coordinamento del progetto “Sovrappeso e obesità nei bambini: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE”.
- Coordinamento del progetto “Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine”.
- 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 il Papilloma virus umano (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: “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 quantitativa e qualitativa sul percorso nascita tra le donne immigrate.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro del Ministero della Salute per la predisposizione di Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e la riduzione del taglio cesareo.

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 riguardano:

- 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

Nel corso del 2010 le attività svolte dal Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti e le loro principali ricadute sono state realizzate con la collaborazione di numerose istituzioni nazionali e internazionali. Quattro sono le aree su cui si è concentrata la ricerca:

- **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.

Alcol

L'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA – <http://www.epicentro.iss.it/alcol/>) organismo ufficiale dell'Istituto dal 1998 in tema di alcol e problematiche alcol-correlate, svolge attività di ricerca,

prevenzione, promozione della salute, comunicazione, informazione, sensibilizzazione e formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate, al fine di ridurre il carico di malattia, di disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dall'abuso di alcol. Dal 2001 l'ONA (presso il CNESPS) è anche sede del WHO CC (*WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems* – <http://www.iss.it/chis/coms/cont.php?id=115&lang=1&tipo=19>), e svolge con questo, su nomina del Ministero della Salute, il ruolo di raccordo e di *focal point* a livello nazionale, europeo e internazionale, rispetto alle tematiche alcol-correlate.

Tutte le attività svolte dall'ONA 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 Copenaghen 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.

L'ONA designato dal Ministero della Salute nel 2007 quale rappresentante unico governativo italiano per:

- *Standing Committee on Alcohol Policies and Action* – CE, Dir. Gen. V. Luxembourg (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/committee_manage_en.pdf)
- *European Alcohol and Health Forum* – CE (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/Forum/alcohol_forum_en.htm)
- *Working Group Alcohol and Health* – CE nel corso del 2010 ha garantito la partecipazione alle seguenti Commissioni Europee: i) *Committee on National Alcohol Policy and Action Meeting*, Lussemburgo (27-28/01); ii) *Committee on National Alcohol Policy and Action Meeting*, Bruxelles, (25/02); iii) *Mini-seminar on Alcohol and Elderly People*, Lussemburgo, (14/09); iv) *Committee on National Alcohol Policy and Action Meeting*, Lussemburgo, (14/09).

Nel 2005 il Ministero della Salute ha investito l'ONA della responsabilità di realizzare e diffondere iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate, promosse ai sensi della Legge 125/2001. Vari accordi di collaborazione quali “iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo e abuso di alcol”, la realizzazione annuale del convegno *Alcohol Prevention Day* (ISS 29 aprile), ecc. consentono all'ONA di identificare e realizzare le campagne sull'alcol da attuare e diffondere anche negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme e in tutti i luoghi stabiliti dall'art. 3 (L.125/2001).

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 continuato a svolgere formalmente il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute.

Nel 2010 sono proseguite le attività relative alla produzione di analisi dedicate e di report annuali, concordate con uno specifico accordo basato sul Progetto “M.I.A. P.N.A.S. – Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute” (3/3/2009-3/3/2012), finalizzato alla produzione dei dati da pubblicare nella Relazione del Ministro della Salute al Parlamento in ottemperanza alla L. 125/2001.

Nel corso del 2010 l'ONA ha continuato, inoltre, 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)
- Consulta nazionale Alcol, ai sensi della Legge 125/2001

Infine sempre nel corso del 2010 sono state svolte numerose attività istituzionali relative allo sviluppo di iniziative e protocolli di studio rivolte 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*);
- elaborazione e pubblicazione sul sito web dedicato www.epicentro.iss.it/alcol di campagne di informazione/sensibilizzazione, tra cui l'*Alcohol Prevention Day* (in collaborazione con il Ministero della Salute, la WHO, la Commissione EU, DG SANCO); aggiornamenti periodici di dati epidemiologici e di risultati dei progetti attuati dall'ISS;
- 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'ONA è membro;
- formazione del personale socio-sanitario sulle tematiche alcol-correlate per favorire l'integrazione delle procedure di identificazione precoce e di intervento breve finalizzate alla prevenzione dell'abuso alcolico e del bere problematico nelle attività professionali quotidiane (progetti PRISMA, PHEPA), iniziata nel 2007 attraverso la realizzazione di corsi nazionali di formazione ECM;
- 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;
- 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.

Le collaborazioni internazionali sono state finalizzate alla realizzazione di importanti progetti di ricerca europei di cui si riportano di seguito i titoli e la durata:

- *EC 7th Framework Programme “AMPHORA – Alcohol Measures for Public Health Research Alliance”* (1/1/2009-31/12/2012) (<http://www.amphoraproject.net/>);
- *EC 2nd Programme of Community Action in the field of Health “VINTAGE – Good health into older age”* (1/3/2009-31/8/2010) (progetto multidisciplinare su alcol e invecchiamento, che vede l'ISS come principale partner) (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/>).

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

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 nel 30 novembre 2009 (http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita) perché si svolgessero le seguenti attività:

- fornire consulenza e assistenza di un esperto al *WHO Regional 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 all'*European Alcohol Information System* (http://www.euro.who.int/alcoholdrugs/20020611_1 e <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.
- Come centro WHO si è garantito: i) l'organizzazione dell'“*European Alcohol Action Plan Editorial Group Meeting*” che si è svolto a Roma presso l'ISS (17/12); ii) il contributo tecnico-scientifico richiesto dalla WHO ai *National Counterpart* per la pubblicazione del “*Final report of the WHO meeting of National Counterparts for Alcohol Policy in the WHO European Region and the AMPHORA Expert meeting*” (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/121451/report_alcoholmeet_Madrid2010.pdf), riguardante gli aggiornamenti sulle più recenti strategie e i futuri sviluppi dell'“*European Alcohol Action Plan*”; iii) il contributo tecnico-scientifico come richiesto dalla WHO ai *National Counterpart* per la pubblicazione del report per l'anno 2010 del: “*Meeting on indicators for monitoring alcohol, drugs and other psychoactive substance use, substance-attributable harm and societal responses*”, Valencia, Spain (19-21/10/2009).

Invecchiamento

Il Reparto si occupa di studi, progetti e ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer, di ricerche sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale. Nel corso del 2010, le attività di ricerca hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro già in itinere arricchiti da nuove progettualità e ricerche che contribuiscono a sostenere la rete comunitaria e internazionale di eccellenza sull'invecchiamento e la *Road Map for Aging Research in Europe*.

I progetti in corso sono i seguenti:

- *EC 7th Framework Programme “ERA-AGE2 – European Research Area in Ageing Extention”* (1/4/2009-31/3/2012);
- *EC 7th Framework Programme “FUTURAGE – A Roadmap for Ageing Research”*, (1/4/2009-31/3/2012);
- *EC 2nd Programme of Community Action in the field of Health “VINTAGE – Good health into older age”*, (1/3/2009-30/11/2010);
- “*IPREA – Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease*”, “*ILSA – Italian Longitudinal Study on Aging*”.

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:

- *Progetto ERA-AGE 2*
Il progetto ERA-AGE 2 (<http://era-age.group.shef.ac.uk/>), finanziato dalla CE 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 per costruire il primo programma europeo di ricerca supportato principalmente dagli Stati membri (il *NEDA – New European Dynamics of Ageing Programme*).

Il primo progetto ERA-AGE, finanziato dalla CE nell'ambito del VI Programma Quadro, aveva raggiunto con successo i cinque obiettivi principali che erano:

- facilitare il coordinamento dei programmi di ricerca sull'invecchiamento esistenti;
- promuovere attività di ricerca congiunte multi e inter disciplinari 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.

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.

Con il progetto ERA-AGE è stato creato, infine, il 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>).

Il piano triennale delle attività ERA-AGE2 sono finalizzate al raggiungimento di altri 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.

Tra le attività di rilievo realizzate nel corso del 2010 si segnalano:

- "3rd Network Steering Committee", dedicato principalmente alla formalizzazione e al lancio del FLARE 2, alla programmazione dei *forum meeting* e all'estensione/aggiornamento dell'ERA-AGE database, Bruxelles (12/05);
- "II FLARE Summer School", Varna, Bulgaria (28-30/09).

– *Progetto FUTURAGE*

Il progetto FUTURAGE (<http://www.futurage.group.shef.ac.uk/>) finanziato dalla Commissione Europea – VII Programma Quadro, si pone come obiettivo principale la creazione di una “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 2010 sono continuate intense attività di interscambio che 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.

Al fine della realizzazione di tali obiettivi si è svolto l'“*European Forum meeting: FUTURAGE-a Road Map for Ageing Research*”, (<http://www.futurage.group.shef.ac.uk/workshop-reports.html>), Bruxelles (11/05).

A seguito inoltre delle consultazioni nazionali eseguite nel periodo settembre-dicembre 2009, con la finalità di identificare le priorità che ciascun paese partecipante attribuiva alla ricerca sull'invecchiamento, è stato prodotto nel corso del 2010 il report “*FUTURAGE National Consultations – Ageing Research Priorities in Europe until 2025 – ITALY*” (<http://www.futurage.group.shef.ac.uk/consultation-reports-2.html>).

– *Progetto VINTAGE*

Il 30 novembre 2010 si sono formalmente concluse le attività del Progetto “*VINTAGE – good health into older age*”, finanziato dalla CE nell'ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of Health*.

Le attività svolte nel corso del 2010, coordinate dell'ISS, sono state pertanto rivolte al raggiungimento degli obiettivi prefissati: incrementare la capacità a livello europeo, nazionale e locale, attraverso il supporto delle evidenze scientifiche e la raccolta di best practices, 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.

In tale cornice:

- è stato pubblicato il report “*Alcohol and older people: a public health perspective*” basato sulla revisione sistematica della letteratura scientifica sull'impatto del consumo di alcol sulla salute e sul benessere della popolazione anziana (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/outputs.asp>);
- è stato pubblicato il report “*Best practices on preventing the harmful use of alcohol amongst older people, including transition from work to retirement*” basato sull'indagine effettuata con la collaborazione di professionisti e ricercatori in tutta Europa e sulla revisione della letteratura grigia relativamente a strategie e programmi sulla prevenzione dell'uso dannoso di alcol tra la popolazione anziana (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/outputs.asp>);
- è stato reso disponibile sul sito VINTAGE il “*Database on Best Practice*” che fornisce informazioni sulle principali iniziative mirate alla prevenzione o riduzione dell'uso dannoso di alcol tra la popolazione anziana a livello europeo (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/outputs.asp>);
- è stato reso disponibile sul sito VINTAGE il “*Grey Literature Database*” che fornisce informazioni su tutti i documenti recuperati dalla revisione della letteratura grigia di

progetti, programmi, *good practice*, leggi e infrastrutture mirate alla prevenzione dell'uso dannoso di alcol tra la popolazione anziana (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/outputs.asp>);

- è stato organizzato presso l'ISS il “*Final Meeting*”, Roma (18/06);
 - è stata effettuata la disseminazione dei risultati finali del progetto.
- *Progetti IPREA e ILSA – Gli studi longitudinali sull'invecchiamento*
 Nel corso del 2010 sono proseguite le attività di aggiornamento e revisione delle informazioni del database centralizzato per le elaborazioni previste dal Progetto IPREA, terminato 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 ed editoriale congiunto ILSA-IPREA ha identificato come prioritarie le elaborazioni finalizzate alla produzione scientifica che nel corso del 2010 hanno portato alla pubblicazione di nuovi articoli.

Indicatori di salute

Nel corso del 2010 è proseguita l'attività di ricerca 2009 sugli indicatori di salute e sul monitoraggio dello stato di salute al fine di individuare azioni relative alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.

Le attività hanno riguardato i seguenti progetti:

- SIVeAS (Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria): “Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie”, finanziato dal Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria, nell'ambito del SIVeAS – (15/9/2009-14/9/2010);

Il progetto, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito delle attività SiVeAS, adatta per l'Italia degli strumenti che vengono attualmente messi a punto negli Stati Uniti dai *Centers for Disease Control and Prevention* (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 2010 le attività sono state rivolte a:

- sviluppare il modello “Fattori di Rischio” e lo studio di prevalenza dei principali fattori;
 - applicare a livello nazionale il modello “Fattori di Rischio”.
- SIVeAS (Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria): 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).

È stato completato il lavoro di verifica e confrontabilità degli indicatori LEA tra vari Paesi. Il monitoraggio finora effettuato ha preso in considerazione 21 Paesi dell'UE 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 CE nell’ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of Health*, si pone in continuità con il precedente *ECHIM Project* (1/5/2005-30/9/2008).

Il piano delle attività correnti 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.

Nel corso del 2010 l’ISS:

- ha continuato a monitorare l’implementazione delle attività in Croazia, Cipro, Grecia, Italia, Portogallo, Slovenia e Spagna;
- ha organizzato un secondo “*NIT – National Implementation Team – meeting*”, composto da esperti del Ministero della Salute, dell’ISTAT e dell’ISS, in seguito al quale sono stati aggiornati il “*National implementation plan*” e il “*Communication Survey*”;
- ha creato un gruppo di lavoro per la diffusione dei risultati delle attività progettuali ed ha avviato l’attività di disseminazione;
- ha iniziato la raccolta dei *Pilot Data* del sottoinsieme ECHI e alla fine del mese di dicembre 17 dei 19 indicatori ECHI sono stati inclusi nella raccolta pilota italiana;

A partire dal mese di marzo 2010, infine, l’ISS è stato formalmente incaricato di coordinare il “*working group on development metadata for indicator n.16 – alcohol attributable mortality*”. Il progetto e la documentazione relativa all’indicatore sono stati elaborati e attualmente sono in attesa di ricevere la valutazione del *Core Group*.

Determinanti ambientali

Mantenimento del Sistema di Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Antiparassitari (SoNIA), attività 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 stata completata l’analisi delle intossicazioni verificatisi nel 2007 ed è stata avviata l’analisi degli incidenti verificatisi nel 2008. Inoltre, sono stati acquisiti i dati relativi alle intossicazioni verificatisi nel 2009-2010 di cui stata avviata la revisione e classificazione.

Mantenimento del Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni (SIEPI), basato sulla casistica rilevata dai Centri Antiveleni, attività 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

2007, 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 2008 dai Centri collaboranti e sono stati acquisiti i dati del 2009. Il database del SIEPI, che contiene attualmente le informazioni relative a circa 250.000 casi di esposizione umana, è stato utilizzato per lo sviluppo dei seguenti sistemi di sorveglianza: Sorveglianza degli Errori Terapeuti (SET), Sorveglianza degli Incidenti Domestici da Agenti Chimici (SIDAC), Sorveglianza dei Tentati Suicidi con Agenti Chimici (STESAC).

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.

Competenze sviluppate

Le principali competenze del Reparto possono essere così sintetizzate:

- organizzazione e sperimentazione di un sistema informativo che consenta di rilevare i nuovi casi di specifici disturbi mentali che giungono all'osservazione dei servizi di salute mentale;
- organizzazione e sperimentazione di programmi di promozione della salute mentale nelle scuole;
- organizzazione e sperimentazione di attività 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;
- 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

Grazie al progetto è stato possibile costituire un innovativo sistema informativo volto a rilevare con elevato grado di accuratezza e riproducibilità diagnostica i nuovi casi di specifici disturbi mentali gravi. 22 Centri di Salute Mentale (CSM) di 15 Regioni italiane hanno partecipato al progetto garantendo la sorveglianza di 2.082.368 cittadini residenti e costituiscono la rete S.E.ME., tuttora attiva. Dal 22 marzo 2009 al 31 dicembre 2010 sono stati segnalati 407 casi giunti per la prima volta all'osservazione: 168, pari al 41,2% dei casi segnalati, appartenevano all'area dei disturbi psicotici comprendente schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo schizoaffettivo e disturbo delirante, 120 casi, pari al

29,5%, all'area dei disturbi bipolari (disturbo bipolare I e II), 80 casi, pari al 19,7%, erano casi di disturbo depressivo maggiore grave e 39, pari al 9,6%, erano casi di anoressia nervosa. Dalle informazioni raccolte sul percorso di cura è emerso che questi pazienti, nonostante la gravità psicopatologica dei disturbi dai quali sono affetti, giungono per la prima volta all'osservazione dei CSM ad un intervallo mediano di quattro anni dall'esordio del disturbo.

- Progetto Efficacia nella pratica di un programma di screening e gestione della depressione
Lo studio randomizzato controllato condotto a Roma in medicina generale è stato completato. Hanno partecipato 416 pazienti di cui 149 sono stati identificati come positivi. Di questi, 34 con un profilo di risposte suggestivo della presenza di ideazione suicidaria sono stati esclusi dallo studio e avviati a ricevere immediatamente l'intervento. I rimanenti 115 sono stati randomizzati a ricevere l'intervento immediatamente (gruppo sperimentale, n.=56) o dopo un differimento di tre mesi (gruppo di controllo, n.=59). Cento pazienti (87%) sono stati rivalutati da uno specialista al follow-up a tre mesi. Lo studio ha mostrato che è fattibile condurre uno screening efficiente e costo-efficace della depressione presso gli ambulatori di medicina generale, e combinarlo con un'assistenza specialistica psichiatrica.
- Programma Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale.
È stata realizzata una lista di indicatori candidati sviluppati da organismi ed enti di particolare qualificazione. Dalla lista sono stati selezionati, mediante procedura di valutazione standardizzata, 32 indicatori di processo e processo-esito con punteggi elevati di rilevanza e fattibilità.
- Programma Definizione e diffusione di un programma per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale.
Sono stati sviluppati due questionari, destinati a utenti di CSM e Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC) per la valutazione delle diverse dimensioni dell'assistenza. La versione definitiva dei questionari comprende 40 (CSM) e 35 (SPDC) domande, con un tempo di compilazione inferiore a 30 minuti.
- Prosecuzione dei lavori di promozione della salute mentale nelle scuole, nell'ambito del Progetto Guadagnare Salute.
Si è lavorato per la formazione per l'applicazione del Manuale di mutuoaiuto per la promozione della salute mentale, del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva nella scuola di 13 facilitatori con qualifiche professionali differenti (psicologi, educatori, counsellor e studenti delle scuole superiori) di alcune città italiane (Ascoli Piceno, Brescia, Crema, Piacenza, Pisa, Roma, Torino e Velletri) che svolgeranno il programma di promozione nelle scuole.
Al contempo sono state selezionate 20 classi e assegnate in modo casuale a due gruppi, uno sperimentale che svolgerà il programma e l'altro di controllo.
- Progetto Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA)
Sono cominciati i lavori del progetto finanziato dal programma CCM 2010 per identificare e rilevare un insieme di indicatori di processo e di esito per il monitoraggio della qualità dei servizi forniti agli anziani ospiti delle RSA. È previsto il coinvolgimento di otto RSA con, in tutto, circa 700 pl.
- Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico"
Il progetto, coordinato dal Reparto, intende quantificare e caratterizzare il carico di sofferenza e i bisogni delle famiglie con un figlio affetto da un disturbo dello spettro autistico (DSA) e identificare i fattori demografici, socioeconomici e assistenziali associati al carico. Sono state finora completate in sei regioni italiane le valutazioni di 218, 88, 46 famiglie di pazienti con DSA, sindrome di Down e diabete mellito insorto in età infantile,

rispettivamente. Altri due studi all'interno del progetto intendono stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo nella popolazione e produrre una linea guida sul trattamento dei DSA (Reparto Epidemiologia clinica e linee guida, CNESPS).

- L'uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia
Rispetto a ricerche degli anni '90, l'uso di antidepressivi e di stabilizzanti dell'umore è aumentato; i farmaci più utilizzati rimangono le benzodiazepine; le psicoterapie sono diffuse nei disturbi depressivi e ansiosi; le donne sono le maggiori utilizzatrici di farmaci psicotropi.
- Programma Straordinario Ricerca Oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza
Il Reparto ha contribuito alla messa a punto di una batteria di strumenti per la valutazione di sintomi depressivi e ansiosi, stress emotivo e relative strategie di gestione, sostegno sociale, crescita post-traumatica. Sono stati raccolti dati su oltre 400 pazienti.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia
È stato stimato che i fattori genetici sono responsabili del 37%-64% delle variazioni individuali nelle sei dimensioni che compongono il benessere psicologico soggettivo (auto-accettazione, relazioni interpersonali positive, autonomia, controllo ambientale, crescita personale, scopo nella vita). La crescita personale rispetto alle altre dimensioni è la dimensione meno influenzata da fattori genetici e le relazioni interpersonali positive quella più influenzata. Anche i fattori ambientali hanno un peso importante.
- 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, tumori, ed epilessia resistente al trattamento farmacologico
Tra i risultati si possono citare: i) l'associazione tra aspetti del carattere e della regolazione emozionale e l'adesione alla terapia antiretrovirale; ii) la forte correlazione tra più alti livelli di depressione e ansia e minore qualità della vita nei pazienti epilettici, indipendentemente dalla gravità clinica epilettologica; iii) la correlazione tra fattori psicologici e relazionali e difficoltà nella comunicazione tra oncologi e pazienti sulle scelte di trattamento.
- Studi di prevalenza dei disturbi psichiatrici nella popolazione lavorativa
È stata valutata l'associazione tra il livello di giustizia percepito sul posto di lavoro (e altri fattori psicosociali) e prevalenza di disturbi mentali in una popolazione di professionisti sanitari di un intero ospedale italiano. Il rischio di avere un disturbo mentale fra coloro che percepivano un più elevato livello di giustizia è risultato essere 0,3-0,9 volte più basso di quelli con un più basso livello percepito di giustizia.

Ufficio di Statistica

Gestione attività

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 di valorizzazione/validazione dei flussi correnti di dati (SDO, Certificati di decesso e cause di morte) ai fini epidemiologici e di ricerca in sanità pubblica; fra questi, studi su tumori, malattie reumatiche croniche e osteoarticolari, malattie rare e altro.
Studi sul fenomeno suicidario e altri aspetti di salute mentale.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
Progettazione e realizzazione del Registro italiano artroprotesi (anca, ginocchio); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Personale del Reparto collabora a studi svolti in ambito del CNESPS quali il Progetto PASSI e attività di Epidemiologia clinica.

Poiché l'UdS, oltre che essere un Reparto del CNESPS, è anche l'ufficio di statistica dell'ISS, in quanto tale cura tutti gli adempimenti, previsti per legge, di interazione tra ISS e Sistema Statistico Nazionale (SISTAN), 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 morbilità; *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* pubblicato su *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 costruir un inventario dei sistemi esistenti. Il progetto è stato 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 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 THL finlandese 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

L'UdS 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 lungosopravvivenenti attraverso la descrizione dei loro "percorsi ospedalieri", ovvero le pratiche cliniche e chirurgiche cui vengono sottoposti, e attraverso l'analisi delle co-morbidità. I dati finora analizzati hanno consentito di ricostruire e descrivere i percorsi ospedalieri dei pazienti affetti da tumore dello stomaco sia nel corso dei cinque anni successivi il primo ricovero con diagnosi, sia successivamente i primi cinque anni, esplorando così anche i bisogni assistenziali e di cura dei pazienti lungo sopravvivenenti. I risultati ottenuti lasciano intravedere la fattiva possibilità di utilizzo delle SDO come importante fonte informativa anche nell'ambito della epidemiologia dei tumori, soprattutto in una prospettiva di implementazione continua che consenta di ottenere sempre maggiori informazioni sul follow-up clinico dei pazienti.

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 il Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS) – UOC di Psichiatria, Centro per lo studio e la prevenzione del suicidio, con sede presso la Facoltà di Medicina e Psicologia, presso l'AO Sant'Andrea, 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 per l'anca, basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico in 13 Regioni; avvio della realizzazione della scheda raccolta dati per il ginocchio; partecipazione al progetto BENGIO per la valutazione costo-efficacia degli interventi di protesi di anca. Studio multicentrico di validazione e adattamento culturale della versione italiana del questionario HOOS (*Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score*) per la misura della qualità della vita.

Partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche (Progetto EURHOBOP germinato dal progetto EUPHORIC).

Nell'ambito del progetto europeo EURHOBOP (*EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*), 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, realizzazione del *bridging* EUPHORIC-EURHOBOP e del sito web contenente i documenti per la *dissemination* (*leaflet* in otto lingue) e le funzioni per l'arruolamento degli ospedali e la trasmissione dei dati. 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.eurhobop.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.

Collaborazione alla stesura dell'RSSP.

Predisposizione di capitoli dell'RSSP su argomenti pertinenti alle attività dell'UdS (quali, mortalità impatto delle malattie, suicidi, malattie muscolo-scheletriche).

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro nazionale sostanze chimiche (CSC) è stato istituito in applicazione dell'art. 5bis 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 è 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, 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. Collaborare con ISPRA 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 elaborare 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 REACH, in collaborazione con il Ministero dello Sviluppo Economico.

Altre attività correlate che il CSC continuerà a svolgere, in particolare: i) gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema introdotto dal regolamento CLP; ii) assicurare il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP; iii) effettuare la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale; iv) partecipare alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione; v) partecipare alle attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze chimiche; vi) gestire le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; vii) gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici delle Banche Dati delle Sostanze Chimiche, dei Cancerogeni, dei Sensibilizzanti e delle Bonifiche; viii) gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni; ix) gestire e aggiornare il sistema informatico "conversione GHS"; x) partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide; xi) partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie; x) partecipare alle attività ispettive di Buone Pratiche di Laboratorio (BPL); xi) coordinare l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche; xii) partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006; xiii) gestire le attività, lo sviluppo e l'aggiornamento dell'Archivio Preparati Pericolosi; xiv) partecipare alle attività comunitarie in materia di biocidi; xv) partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari; xvi) svolgere le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi; xvii) esprimere parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi, xviii) registrazione dei presidi medico chirurgici (PMC) insetticidi, insettorepellenti e disinfettanti, e gestire per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi; xix) 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; xx) partecipare alle attività OECD sui biocidi; xxi) partecipare, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

Resoconto attività 2010

Per il CSC il 2010 è stato un anno di intensa attività, che può essere così sintetizzata:

- È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni negli ambiti UE, OCSE e ONU; presso l’Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche ECHA per l’applicazione dei regolamenti 1907/2006 (REACH) e 1272/2008 (CLP);
- Comitato Stati Membri (MSC), Comitato di valutazione del rischio (RAC), Forum (scambio di informazioni tra SM ed *enforcement*);
- Presso la Commissione europea: CARACAL (autorità competenti Reach e CLP);
- Presso OCSE: task force per la valutazione del pericolo delle sostanze esistenti, task force per la valutazione del rischio per le sostanze ad alto volume di produzione (SIAM) e task force per la classificazione ed etichettatura delle sostanze pericolose;
- Presso ONU: Comitato per la definizione e l’aggiornamento del sistema globale armonizzato (GHS).

Nel settore dei biocidi è stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni a livello comunitario per l’applicazione della Direttiva 98/8/CE (presso la Commissione Europea per le Autorità competenti e riunioni tecniche presso la *European Chimica Bureau*, Ispra), riunioni presso il Consiglio per la definizione del Nuovo Regolamento in materia di biocidi, riunioni e gruppi di lavoro tecnici per la definizione degli allegati al Nuovo Regolamento, riunioni presso il gruppo di lavoro sull’esposizione umana (HEEG) nonché attività a livello OCSE (*task force on biocide*).

Per quanto riguarda l’attività di formazione è stata assicurata la partecipazione di docenti del CSC al corso di formazione “Il Regolamento REACH”, per la costruzione di una rete nazionale di vigilanza e di ispezione per il controllo dell’applicazione del REACH in Italia per le macroregioni del Nord, del Centro e del Sud più isole.

È stato sviluppato, su incarico del Ministero della Salute, un corso di formazione riservato al personale del Ministero e dell’Istituto, in previsione dell’attività di vigilanza (Corso di formazione sui biocidi 25-26/2/2010; 7-10/12/2010) con docenti del Centro.

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.

– *Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio*

Oltre ad aver partecipato all’attività dei Gruppi sopraindicati, ha dato sostegno alle imprese per le procedure del Regolamento REACH, ha fatto vigilanza, formazione e informazione, ha dato supporto ai comitati ECHA, ai Gruppi di Lavoro per il recepimento del decreto interministeriale sulle tariffe e ha partecipato alla Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari.

I Ricercatori del Reparto hanno effettuato dieci verifiche ispettive ai sensi dell’art. 125 del Regolamento CE n. 1907/2006 (REACH), del DL.vo 52/97, del DL.vo 65/2003 e del Decreto Interministeriale 22112007 (GU n.12 del 15/1/2008) e del Decreto 27 gennaio 2006 del Ministero della Salute per la nomina degli ispettori preposti alla vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi. (GU n.41 del 18/2/2006). Ha prodotto quattro pubblicazioni

scientifiche e partecipa al progetto di ricerca: “*Agreement LIFE08 ENV/000435 – Alternative Non-testing methods Assessed for REACH Substances*”.

– *Reparto Valutazione del pericolo delle sostanze chimiche*

Ha svolto un'intensa attività per l'implementazione dei Regolamenti 1907/2006 (REACH) e 1271/2008 (CLP), in special modo in relazione alle problematiche di classificazione ed etichettatura di sostanze e miscele.

Sono stati organizzati, un convegno interamente dedicato al regolamento CLP, agli aspetti applicativi e alle ricadute sulle normative correlate; il IV Corso “Salute della donna e del bambino: aspetti clinici e sperimentali dell'esposizione all'alcol”.

Rilevante è stata anche la partecipazione come relatori e docenti ad eventi (convegni, workshop e corsi) organizzati da altri Enti.

È stato realizzato il supporto per l'accesso e l'utilizzo della piattaforma informatica riservata REACH-IT per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni tra l'Agenzia Europea e le autorità competenti dei vari Paesi.

L'attività relativa allo studio di nanomateriali ha comportato la partecipazione ai gruppi tecnici UE e al gruppo del comitato di coordinamento REACH in particolare per lo sviluppo di una banca dati nazionale sui nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele. Sono stati anche avviati lo sviluppo e l'implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali rilevanti per applicazioni industriali.

È stato fornito supporto sia al Reparto sia al CSC per il reperimento di articoli di periodici e di documentazione scientifica sia presso la biblioteca ISS sia presso altre organizzazioni, ed è stato assicurato il contributo di supporto informativo al gruppo di lavoro istituito nell'ambito della convenzione ISS/Dipartimento Protezione Civile “Attivazione del centro di competenza sul rischio sanitario nelle emergenze ambientali”.

L'attività di aggiornamento delle banche dati online sui prodotti chimici è proseguita e sono state aggiornate 200 schede e predisposte circa 150 nuove schede per l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche, 500 nuove voci per la Banca Dati Cancerogeni, 150 per la Banca Dati Bonifiche e 250 per la Banca Dati Sensibilizzanti. La Banca Dati sulla Classificazione di Pericolo è stata adeguata al regolamento CLP e sono state segnalate le voci, in dettaglio, presenti nell'allegato XVII del REACH per i divieti e le limitazioni d'uso e nella lista dei candidati per l'autorizzazione.

È stato assicurato il funzionamento del servizio di Help Desk, all'interno del sito dell'Istituto a beneficio delle aziende interessate per l'attuazione del regolamento CLP sulla classificazione/etichettatura di sostanze e miscele. È stata data risposta ai 245 quesiti ricevuti dall'Helpdesk nel corso dell'anno 2010.

È stata effettuata la valutazione del pericolo di prodotti/articoli presenti sul mercato nazionale con la relativa emissione di pareri (in totale 44) e sono stati redatti i razionali per le proposte di limiti di riferimento per sostanze rilevate in siti di bonifica.

La partecipazione alle attività ispettive per l'applicazione delle BPL ha comportato la presenza di un esperto nel gruppo di lavoro presso il Ministero della Salute che si riunisce mensilmente e l'effettuazione da parte di due esperti di 11 visite ispettive.

È proseguita l'attività di revisione linguistica dei documenti guida per il REACH-CLP, da pubblicare sul sito dell'ECHA (revisionati otto documenti).

È proseguita nel 2010 l'attività di ricerca nel campo dell'individuazione degli indicatori biochimici di abuso alcolico. In particolare è proseguito e si è concluso il progetto

ISS/NIH: “*Woman, health, alcohol. Risks and damages from alcohol in different woman ages: the role of abuse markers*”.

Sono state prodotte 11 pubblicazioni scientifiche.

– *Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele*

L’attività del Reparto in materia di biocidi è stata sviluppata attraverso un’onerosa attività di valutazione comunitaria delle sostanze attive (Dir 98/8/CE), in applicazione a numerose convenzioni stipulate con il Ministero della Salute per un totale di 16 sostanze e 68 dossier; è stato inoltre definito il primo fascicolo di valutazione relativo al mutuo riconoscimento di un prodotto. Nel settore dei PMC, il Reparto ha acquisito nel 2010 anche la competenza sui prodotti disinfettanti, e ha prodotto nell’anno un totale 380 pareri cui si aggiungono otto pareri sulla valutazione di preparati pericolosi in commercio sul mercato nazionale.

È stato inoltre istituito dalla Presidenza dell’ISS un Gruppo di Lavoro sui prodotti biocidi, coordinato dal Direttore di Reparto. Nel settore dei prodotti fitosanitari, il Reparto ha elaborato 500 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura a seguito di convenzione con il Ministero della Salute e 200 pareri per il Dipartimento AMPP, partecipando inoltre alle attività della Commissione Consultiva Fitofarmaci (Dir. 91/414/CE). Il Reparto ha inoltre effettuato numerose partecipazioni relative ad attività ispettive per il marchio CE (Organismo Notificato 0373), controlli antidoping, predisposti dal Ministero della Salute, valutazioni di fascicoli tecnici (Dir.93/42/CE) e diversi pareri su preparati pericolosi (per NNucleo Anti Sofisticazioni – NAS e Ministero Salute). L’attività dell’Archivio Preparati Pericolosi afferente al Reparto ha previsto quotidiano sostegno agli utenti e notevole incremento dei prodotti registrati (aziende registrate 4.733, totale prodotti registrati: 1.135.292). È stato inoltre organizzato dal Reparto in data 19 ottobre 2010 un Convegno nazionale dal titolo “Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida”, e rilevante è stata anche la partecipazione come relatori e docenti ad eventi (convegni, workshop, corsi e gruppi di lavoro) anche organizzati da altri Enti. Sono state elaborate nell’anno quattro pubblicazioni.

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Il Reparto nel 2010:

- 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:

- 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

Il Reparto nel 2010:

- 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:

- gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema mondiale armonizzato di

classificazione ed etichettatura delle sostanze chimiche (*Globally Harmonized System, 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 (PMC) 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

Il Reparto nel 2010:

- 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:

- 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 NAZIONALE 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 tests 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 tre 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.

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 il 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 di alcuni 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 (EMA) 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 altre 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 CSC e con il Servizio SIDBAE – Settore Informatico 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. 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. Infine, la terza Sezione Vaccini per l’epatite, si occupa del coordinamento delle attività di sorveglianza post marketing dei vaccini per l’epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di autorizzazione di nuovi vaccini per l’epatite o relativi a variazioni delle esistenti autorizzazioni.

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 l’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 2010

Nel corso del 2010 il CRIVIB, in relazione alla completata separazione dal Dipartimento MIPI, ha svolto alcune attività di controllo relative a vaccini quali, ad esempio, il vaccino per la varicella, grazie alla collaborazione con MIPI stesso, formalizzata con un accordo di collaborazione gestito nell’ambito del SAQ. Tutte le attività descritte nella parte introduttiva della rendicontazione sono state svolte, con grande impegno, da parte del personale che rimane, come già segnalato in precedenza, sicuramente sottodimensionato e con gravi carenze di spazi.

Riguardo l’attività analitica di controllo, 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 l’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 nell'Unità Scientifica – Sezione Vaccini influenza, Sezione Vaccini per l'epatite 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 ha portato, a partire dalla metà del 2010, un elevato carico di lavoro che si estenderà sicuramente a tutto il periodo 2011 e oltre. Da sottolineare l'enorme carico di lavoro che si è riversato nel 2009 e nel 2010 sulla Unità Influenza a causa delle problematiche legate alla pandemia influenzale e relativi strascichi, 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 anche nel 2010 ha costretto ad una attività quotidiana di altissimo livello con un carico di lavoro molto elevato.

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 continuato a gestire il passaggio dell'attività dal Dipartimento MIPI – GdL/IBL al CRIVIB. L'Unità per l'Assicurazione della qualità ha posto le basi e finalizzato 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 a parte del CRIVIB (area vaccini) che è stato quindi sottoposto a tale procedura da parte dell'EDQM, per la verifica alla conformità delle norme ISO 17025 nel novembre 2010 con esito largamente favorevole.

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 dal Reparto 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'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, il Reparto svolge attività di *testing* e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale del Reparto 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, il Reparto 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 del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, il Reparto 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). Il Reparto, 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.

Il Reparto, infine, 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 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 sierologico-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 del 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 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 bioinformatici
- 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 2010

Si presenta il resoconto del CNMR diviso per attività di Reparto e attività di progetti di ricerca.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

L'attività del nel 2010 è stata così articolata:

- Attività relativa a malformazioni congenite e connessa prevenzione primaria
- Attraverso il coordinamento operativo e strategico del Network italiano promozione acido folico, il Reparto ha implementato le attività di promozione dell'acido folico verso la popolazione (con particolare riferimento alle donne in età fertile) attraverso la costante distribuzione sul territorio nazionale di materiale informativo (brochure, poster, ecc.) per una efficace prevenzione delle malformazioni congenite. Particolare attenzione è stata dedicata anche ad eventi organizzati da Associazioni di pazienti, quali ad esempio la partecipazione con un proprio stand informativo, presenziato da ricercatori del CNMR, all'"Handicap Day", evento organizzato il 2-3 ottobre 2010, dalla Provincia di Roma, in Piazza del Popolo a Roma
- Nell'ambito delle attività finalizzate a stimolare una più efficace comunicazione medico-paziente verso i benefici dell'assunzione di acido folico per la prevenzione di malformazioni congenite sono state elaborate e pubblicate una serie di articoli su

riviste di settore, destinate soprattutto agli MMG, pediatri di libera scelta e specialisti in ginecologie e ostetricia.

- Specifiche attività mirate a valutare l'efficacia di momenti di formazione sul campo per la promozione dell'acido folico sono state realizzate in Veneto. In particolare, il Reparto attraverso una collaborazione con il Movimento Spontaneo Farmacisti Italiani, il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Verona e diversi Ordini Provinciali dei Farmacisti (*in primis* l'Ordine dei Farmacisti di Vicenza), ha contribuito a realizzare uno studio pilota di formazione ai farmacisti. Lo studio, di tipo osservazionale, ha permesso di valutare l'efficacia dell'intervento di queste figure professionali, nell'ambito della loro attività, nella promozione dell'acido folico per la prevenzione di alcuni gravi difetti congeniti.
- Nel periodo aprile giugno 2010 è stato effettuato un follow-up sulla persistenza delle conoscenze e capacità acquisite dai partecipanti al I corso di formazione a distanza online, erogato l'anno precedente, sulla prevenzione delle malformazioni congenite organizzato dal CNMR in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne.
- Al fine di sostenere le attività di sorveglianza e prevenzione dei difetti congeniti e promuovere sinergie e collaborazioni scientifiche tra ricercatori e operatori sanitari che si occupano di malformazioni, il Reparto ha proposto nel 2010, per la prima volta, un Convegno congiunto del Network italiano promozione acido folico e coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite. Questo evento ha evidenziato la necessità di sostenere e sviluppare le attività di sorveglianza da parte dei Registri delle malformazioni quali attori principali e insostituibili nelle attività di monitoraggio e controllo di difetti congeniti. L'attività dei Registri è infatti indispensabile per poter attuare efficaci politiche sanitarie e di prevenzione e per valutare le ricadute pratiche delle azioni intraprese, soprattutto in termini di soddisfacimento di bisogni assistenziali.
- Il Reparto partecipa inoltre attivamente da diversi anni ai lavori dell'ESCO *Working Group on Analysis of Risks and Benefits of Fortification of Food with Folic Acid*, un progetto di cooperazione scientifica dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA). Il Direttore del CNMR, quale membro italiano del Working Group, ha partecipato ai lavori del Report sulla valutazione rischio-beneficio della fortificazione degli alimenti con acido folico, recentemente pubblicato online sul sito dell'EFSA (<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/3e.pdf>).
- Il CNMR, in qualità di coordinatore dal 2004 del Network Italiano promozione AF (www.iss.it/cnmr/folic) e dal 2008 del progetto EUROPLAN (www.europlanproject.eu – progetto finalizzato all'elaborazione di raccomandazioni e realizzazioni di piani e strategie transnazionali per la prevenzione sorveglianza delle MR), è stato inviato a partecipare alla *Joint Action EUROCAT* (Network europeo per la sorveglianza delle malformazioni congenite). L'obiettivo di questa azione è quello di rafforzare a livello europeo la rete di sorveglianza delle malformazioni favorendo il confronto tra i dati epidemiologici raccolti da diversi registri e di individuare le potenzialità e possibilità della prevenzione primaria per i difetti congeniti. Il CNMR è stato coinvolto in prima linea quale coordinatore del *Work Package 7 (WP7)* sulla prevenzione delle malformazioni congenite.
- Attività relativa all'RNMR: istituito all'ISS mediante il DM 279/2001 (art. 3), è lo strumento fondamentale per acquisire informazioni sulle dimensioni epidemiologiche del fenomeno malattie rare e di supporto alla programmazione.
In particolare, l'RNMR costituisce lo strumento principale di sorveglianza delle malattie rare su scala nazionale; gli obiettivi prioritari sono produrre le evidenze

epidemiologiche a supporto della definizione e dell'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza e delle politiche e della programmazione nazionale.

I risultati dell'RNMR hanno interessato:

- Il consolidamento e ampliamento territoriale dell'RNMR, mediante stretti rapporti di collaborazione con i responsabili regionali delle malattie rare;
- Il supporto alla realizzazione dei Registri regionali attraverso la condivisione di strumenti informatici laddove questi non sono ancora attivi;
- L'attività di formazione nelle singole Regioni;
- La realizzazione di incontri tecnici per migliorare la qualità e la quantità dei dati raccolti, identificando criticità nel processo di raccolta dei dati con la proposta di possibili soluzioni;
- La partecipazione ai gruppi di lavoro a livello nazionale e internazionale per il miglioramento della nomenclatura e codifica delle malattie rare;
- L'attività sull'elaborazione di protocolli diagnostici-terapeutici e/o linee guida per le malattie rare, attraverso la collaborazione con esperti di specifiche patologie rare;
- La raccolta delle informazioni sul funzionamento del Registro delle malattie rare a livello regionale in modo da capire le loro peculiarità per cercare di armonizzare le attività di registrazione delle malattie rare a livello nazionale.

L'attività di formazione è un campo di rilevante importanza nell'ambito delle malattie rare. In un'ottica sistemica, il CNMR orienta la propria attività verso la ricerca per la realizzazione di modelli di intervento formativo e di strumenti operativi indirizzati ai diversi soggetti del sistema sanitario e sociale: dai medici agli assistenti sociali, dai pazienti ai familiari.

Gli MMG e i PLS sono ad esempio, i primi interlocutori del Sistema Sanitario Nazionale cui si rivolgono i cittadini. Formare questi professionisti sul sospetto diagnostico, la rete nazionale malattie rare e la comunicazione efficace, può dunque essere un passo avanti per ridurre il ritardo diagnostico e contribuire a realizzare una continuità assistenziale tra presidi della rete e territorio. Infatti, tale formazione può consentire di disporre, a livello territoriale, di operatori preparati e in grado di supportare i presidi della rete, garantendo un appropriato follow-up dei malati a livello locale.

Il CNMR, in collaborazione con l'URE, ha realizzato nel 2010 un modello formativo sulle malattie rare destinato a MMG e PLS, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria offerta ai pazienti con malattia rara e contribuire a ridurre il ritardo diagnostico.

Nell'ambito della collaborazione con l'ASL Roma G, è stato sperimentato il corso di formazione "Le malattie rare: il sospetto diagnostico e la comunicazione efficace", della durata di due giorni, con una metodologia didattica di tipo interattivo (PBL) destinato a MMG e PLS, prevalentemente referenti di Unità di Cure Primarie (UCP) e di Unità di Cure Primarie Pediatriche (UCPT) presenti nel territorio della ASL.

In linea con l'orientamento europeo, il CNMR nel 2010 ha promosso l'*empowerment* dei pazienti con malattie rare e dei loro familiari, mediante il programma educativo-informativo "*Implementation and evaluation of a training programme on orphan drugs targeting patients' associations and families of patients with rare diseases*", con la realizzazione di corsi di formazione con metodo didattico PBL in quattro diverse sedi in Italia (Roma, Pordenone, Torino e Caltanissetta). È interessante evidenziare la convergenza dei bisogni formativi espressi da pazienti e loro familiari (emersi nei *project-work* realizzati nell'ambito di tale progetto) e quelli emersi nei *focus group* con MMG e PLS. In entrambi i casi, infatti, l'attenzione si è focalizzata sulla necessità di

formare MMG e PLS sulle malattie rare, in particolare sul sospetto diagnostico, sulla Rete nazionale malattie rare e la comunicazione efficace.

Nell'ottica dell'*empowerment* sulle Associazioni, su richiesta di un'Associazione di pazienti (Prader-Willi – Calabria) in seguito all'esperienza sul corso di *parent training* del 2009, è stato realizzato inoltre un seminario formativo destinato sia a familiari di pazienti sia a operatori sanitari e sociali sia a insegnanti, per l'attivazione e la gestione di gruppi di auto mutuo aiuto.

L'attenzione agli aspetti sociali oltre che clinici delle malattie rare ha portato poi alla collaborazione con il Consiglio dell'Ordine degli Assistenti Sociali e l'Istituto di Psicoterapia per le Ricerche Sociali finalizzata alla elaborazione di un manuale sulle malattie rare destinato agli assistenti sociali.

Il CNMR, in collaborazione con il Dipartimento SPVSA nel 2010 ha attivato un'indagine conoscitiva, che proseguirà nel 2011, sull'interazione tra persone con malattia rara, loro *caregiver* e animali, per poter esplorare nuovi campi al fine di promuovere la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, nel rispetto del benessere degli animali.

Il CNMR si è confermato nel 2010 punto di riferimento per la medicina narrativa in Italia, avendo promosso la diffusione di tale "strumento" in Italia, con l'organizzazione del Convegno Nazionale "Medicina narrativa e malattie rare" (2009), alla sua seconda edizione nel 2010.

Inoltre, grande successo ha avuto il Concorso artistico letterario "Il Volo di Pegaso" la cui finalità è far conoscere tutti i risvolti della sofferenza.

Questi due eventi riguardanti la medicina narrativa – spaziano dalla documentazione (Dspace) alla ricerca e alla informazione, formazione, emozione e divulgazione in collaborazione con istituzioni e Associazioni di pazienti – sono appuntamenti annuali, con la realizzazione delle terze edizioni nel 2011.

- L'attività di informazione ai cittadini (pazienti e loro familiari, operatori dell'ambito sanitario e sociale, cittadini in generale) utilizza tre canali principali:
 - Telefono Verde Malattie Rare (TVMR – 800 89 69 49).
Il TVMR è una helpline attiva sul territorio nazionale dal 10 marzo 2008.
L'obiettivo è: i) informare e orientare gli utenti (medici, pazienti, ecc.) sulle malattie rare, farmaci orfani, sulla rete nazionale malattie rare, valorizzando le risorse presenti sul territorio nazionale e internazionale, e ii) illustrare possibili percorsi all'interno della rete.
L'èquipe è costituita da medici, psicologi e sociologi con competenze scientifiche (clinico-epidemiologiche, normativo-legislative e psico-sociali) e relazionali.
 - Newsletter: Supplemento "Malattie rare e Farmaci Orfani" al *Notiziario ISS*
La newsletter è pubblicata sia in formato elettronico (disponibile nell'area Notiziario del portale web del CNMR) sia in formato cartaceo. Il target è costituito prevalentemente da referenti istituzionali nazionali e regionali, strutture e operatori dell'SSN, Associazioni dei pazienti, cui viene diffuso per e-mail e in formato cartaceo.
L'obiettivo è informare sulle novità scientifiche, legislative e istituzionali del settore, mantenendo aperto un canale di scambio tra le istituzioni e il territorio, dando visibilità alle Associazioni di pazienti e alle iniziative promosse in campo nazionale e internazionale.
 - Portale web del CNMR (www.iss.it/cnmr)
Il portale, costantemente aggiornato, è organizzato in molteplici sezioni e fornisce informazioni relative alle attività dei diversi Reparti del CNMR.
Inoltre, consente la ricerca dinamica dei presidi della Rete nazionale malattie rare sul territorio nazionale, nonché dei centri di coordinamento, e delle relative normative nazionali e regionali (in costante aggiornamento) e delle Associazioni di pazienti.

Reparto Marcatori molecolari e sistemi biologici

L'attività di ricerca del Reparto è stata focalizzata sull'individuazione di biomarcatori in diverse malattie rare e sulla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathway* molecolari sottesi alle patologie in esame. In particolare, sono proseguiti gli studi sul coinvolgimento di specifici microRNA in quattro diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma. I principali risultati conseguiti sono:

- È stato evidenziato che i livelli di espressione del microRNA mir-483 sono significativamente ridotti nei pazienti affetti da epatoblastoma, sia nel tessuto tumorale che nella controparte normale, rispetto al tessuto normale (fegato fetale e adulto). Le evidenze sperimentali fin qui ottenute suggeriscono un suo possibile ruolo come marcatore specifico di questa patologia.
- Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il microRNA miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. La presenza di tali varianti risulta in un'alterata capacità di maturazione del miR stesso. I risultati preliminari di questo studio, svolto in collaborazione con l'Università di Ferrara, sono stati presentati al recente Congresso nazionale della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) e premiati come miglior contributo e-poster del 2010.
- Cheratinociti ottenuti da pazienti affetti dalla malattia di Hailey-Hailey, una rara patologia dermatologica, mostrano una ridotta capacità proliferativa e di differenziamento in coltura dovuta a uno squilibrio del sistema ossidante-antiossidante correlato ad un incremento dello stress ossidativo e ad un aumento dell'espressione del miR-125b.
- L'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo. I nostri risultati indicano che questi microRNA sono differenzialmente espressi e modificano i segnali molecolari responsabili della normale proliferazione e differenziazione dei condrociti contribuendo alla patogenesi e all'evoluzione del quadro clinico.

Sono inoltre proseguiti gli studi sul ruolo funzionale della b-distrobrevina, una proteina del complesso di proteine associate alla distrofina. La costruzione di mutanti di fosforilazione in Thr11 ha permesso di confermare i risultati precedenti acquisiti sul suo coinvolgimento nei meccanismi di *trafficking* intracellulare.

È proseguito lo studio in collaborazione con alcuni colleghi del Dipartimento BCN sull'espressione della disbindina nella retina. La disbindina, responsabile della sindrome di Hermansky-Pudlak, è una proteina coinvolta nella regolazione dello sviluppo dendritico neuronale con un potenziale ruolo funzionale in molte patologie caratterizzate da disordini mentali. I risultati rivelano che l'espressione di isoforme diverse della disbindina nella retina è regolata durante la maturazione post-natale. È inoltre iniziato uno studio, in collaborazione con alcuni colleghi del Dipartimento FARM, sul possibile ruolo della disbindina nella regolazione del *trafficking* dei recettori purinergici A2A. È in corso uno studio su CDKL5 (*cyclin-dependent kinase-like 5*), uno dei geni associati alla sindrome di Rett, una malattia genetica rara caratterizzata da grave ritardo mentale, per identificare i partner di interazione di questa chinasi. Lo studio è portato avanti in collaborazione con il Dipartimento BCN.

Reparto del Farmaci orfani

L'attività di ricerca del Reparto è stata così suddivisa:

- Registro Nazionale Farmaci Orfani
I registri per farmaci orfani, di particolare interesse dal punto di vista della farmacovigilanza e/o dal punto di vista della appropriatezza d'uso e/o del controllo della

spesa farmaceutica sanitaria quali: Tracleer, Ventavis, Aldurazyme, Revatio, Thelin, Replagal, Fabrazyme, Soliris, Mnesis e Kuvan vengono gestiti dal Reparto Farmaci orfani per gli aspetti clinici, scientifici e di vigilanza in collaborazione con l'AIFA e il CINECA relativamente ai registri Soliris, Mnesis e Kuvan.

Nel marzo 2010 è stato stilato un rapporto delle attività dei registri.

Il Reparto Farmaci orfani, in collaborazione con l'AIFA e il CINECA, ha contribuito a creare nel corso 2010 i registri per Ilaris (già attivo), Nplate, Revolade e Elaprase (in corso di attivazione).

- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)

L'EPN è una malattia ematologica molto rara, inclusa nel DM 279/2001 (codice RD 0020). Si stima che in Italia vi siano fra i 150 e i 160 casi accertati. Tale patologia ha un decorso estremamente variabile, cronico e può risultare altamente invalidante e talvolta fatale.

Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici. Tale progetto non sarebbe perseguibile dai singoli Centri di diagnosi e cura a causa della bassissima numerosità dei casi.

Sarà, inoltre, possibile conoscere in maggior dettaglio i fattori che condizionano la storia naturale della malattia, di per sé molto variabile e raffrontare e analizzare l'impatto che le diverse opzioni terapeutiche oggi disponibili hanno sul decorso dell'affezione.

La raccolta dei dati presso un'istituzione pubblica quale l'ISS è, per la comunità degli ematologi coinvolti, garanzia di imparzialità, correttezza istituzionale e aderenza alle norme e leggi vigenti.

Il progetto è condiviso dagli ematologi più attivamente impegnati nella ricerca, diagnosi e cura dell'EPN, coordinati dall'Istituto Toscano Tumori di Firenze.

Al progetto possono aderire tutti i centri di ricerca, diagnosi e cura dell'EPN presenti in Italia, senza preclusione.

Tale progetto ha caratteristiche eminentemente scientifiche e di ricerca e non si propone di sostituirsi o di competere con le strutture regionali e nazionali di rilevamento dei dati sull'EPN. In aggiunta, non è uno strumento di farmacovigilanza né si propone di sostituirsi agli strumenti di farmacovigilanza istituzionali.

Ad oggi sono stati inseriti i dati di 22 pazienti provenienti da cinque centri: Firenze, Milano, Napoli, Roma e Vicenza.

I dati relativi a 18 pazienti sono stati validati, quattro pazienti sono in attesa di validazione.

Il software ha registrato il pieno gradimento dei clinici partecipanti al progetto.

- Richieste di inclusione nelle liste previste dalla L 648/96:
Richiesta coordinata dal Reparto Farmaci orfani per l'inclusione della mexiletina cloridrato per la terapia delle miotonie, malattie rare nelle liste della L 648/96. Il Reparto Farmaci orfani ha svolto attività di coordinamento e collegamento tra vari soggetti istituzionali al fine di rendere nuovamente disponibile il farmaco ritirato dal commercio nel marzo 2010. L'Italia è stato il primo paese europeo a intervenire attivamente per riattivare la produzione.

Inoltre, 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.

Gli studi elettrofisiologici su fettine di ippocampo hanno evidenziato che il potenziale di campo (*Field Population Spike*: FPS) e il *Paired Pulse Ratio* sono aumentati. Inoltre, le risposte dei recettori glutammatergici per il kainato (KA) e l'alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-acido propionico (AMPA) sono alterate, il che indica uno squilibrio della trasmissione glutammatergica, portando ad una condizione di ipereccitabilità nei neuroni dell'area piramidale CA1 dei topi mutanti. In aggiunta, abbiamo trovato notevoli differenze nel flusso di calcio durante l'applicazione di KA e di AMPA in neuroni NPC1^{-/-} rispetto ai *wild type*. Tuttavia, l'analisi Western Blot dei livelli proteici delle subunità dei recettori KA e AMPA, in membrane sinaptosomiali, non ha mostrato modificazioni nei livelli di espressione della proteina, suggerendo pertanto che può essere presente una alterazione della funzione del recettore.

Questi dati nel loro complesso indicano che nei topi mutanti l'aumento della neurotrasmissione glutammatergica può contribuire alla insorgenza delle crisi epilettiche che rappresentano uno dei sintomi principali della malattia NPC osservato nei modelli animali e nei pazienti.

- Nuova mutazione di PAK3 in paziente affetto da ritardo mentale non sindromico legato al cromosoma X: analisi funzionale della proteina.

Un paziente portatore di una nuova mutazione di PAK3 oltre ad essere affetto da *Mental retardation* legata al cromosoma X, ha sviluppato anche la patologia dell'ittiosi. Per dimostrare un possibile ruolo di PAK3 mutato nell'ittiosi abbiamo analizzato l'espressione di PAK3 nei fibroblasti e nei cheratinociti, e in seguito a stimolazione attivante abbiamo comparato i livelli proteici, l'attività chinasi e la capacità di attivare ERK nelle cellule esprimenti la nostra mutazione, altri mutanti e il wt.

Abbiamo dimostrato che PAK3 è espresso nei cheratinociti, ma non nei fibroblasti suggerendo un ruolo del gene nell'organizzazione dello strato corneo. Abbiamo osservato che, in seguito ad attivazione, le proteine mutanti non presentano attività chinasi, ma iperattivano ERK. I livelli di PAK3 diminuiscono solo nel wt, ma non nei mutanti. Per stabilire se una differente regolazione della degradazione della proteina è alla base della differente azione del nostro mutante, verranno condotti studi di ubiquitinazione nel wt e nei diversi mutanti. In collaborazione con l'Università di Bologna e il Dipartimento EOMM.

- Ruolo delle Angiopietine 1 e 2 (Ang-1 e Ang-2) nel differenziamento megacariocitario: implicazioni nelle patologie megacariopoietiche.

Avendo precedentemente dimostrato un ruolo del recettore delle angiopoietine Tie-2 nella megariopoiesi, ci siamo riproposti di comprendere quale fosse il ruolo delle angiopoietine 1 e 2 nel differenziamento megacariocitario (MK). A questo scopo, abbiamo coltivato progenitori ematopoietici purificati da sangue periferico e da cordone ombelicale in presenza di trombopoietina per indurre selettivamente il differenziamento MK; successivamente abbiamo analizzato l'espressione di Ang-1 e -2 nonché gli effetti della loro inibizione sulla crescita, sul differenziamento e sulla maturazione dei progenitori MK in coltura. Abbiamo osservato che nel corso del differenziamento MK, l'Ang-2 è prevalentemente espressa nei progenitori MK alti, mentre la Ang1 è prodotta nelle fasi successive del differenziamento. Inoltre, gli esperimenti da noi condotti in presenza di molecole bloccanti le angiopoietine hanno

indicato che tali ligandi aumentano la proliferazione e accelerano il processo maturativo, dimostrando un ruolo positivo delle angiopoietine nella megacariopoiesi. Studi in corso indagano il possibile ruolo di Tie-2 nelle patologie della megacariopoiesi. In collaborazione con il Dipartimento EOMM.

- Emiplegia alternante infantile (EAI)
Il gruppo del Prof. Dallapiccola ha individuato una mutazione *de novo* in un paziente affetto da EAI. La mutazione è a carico di una proteina che nella sua forma wt sarebbe in grado di modulare i flussi di calcio intracellulari nei neuroni. Abbiamo rivelato l'espressione della proteina in linee linfocitarie EBV immortalizzate ottenute dal paziente con la mutazione e da un individuo sano (Lwt e Lmut, rispettivamente). Per definire il ruolo svolto dalla mutazione nella EAI, abbiamo analizzato i flussi di calcio intracellulari, la proliferazione e l'induzione del processo apoptotico in Lwt e Lmut. Abbiamo dimostrato che la proteina mutata altera i flussi di calcio intracellulari indotti da depolarizzazione della membrana plasmatica, nonché la risposta a processi calcio-mediati quali l'apoptosi e la proliferazione.
- Mutazione di Shoc-2 in una variante della Sindrome di Noonan: studio funzionale su linee neuronali.
Per studiare il ruolo svolto da Shoc-2 wt e mutato nella proliferazione dei progenitori neuronali abbiamo predisposto la trasfezione linee di progenitori neuronali con Shoc2 wt o mutato e successivamente ne abbiamo indotto la proliferazione. Abbiamo osservato che Shoc2 mutato induce una iperattivazione delle MAP chinasi. Stiamo valutando ulteriori eventuali variazioni del signalling (attivazione di c-Raf e B-Raf), ma anche della proliferazione e dell' apoptosi. In collaborazione con il Dipartimento EOMM.
- Meccanismi di interazione DNA-proteine nella riparazione del danno ossidativo.
È stato messo a punto un metodo basato sulla spettroscopia SPR (risonanza plasmonica di superficie) per studiare l'interazione tra la proteina della riparazione MUTYH e il DNA contenente una lesione ossidativa (*mismatch* OxoGA) in estratti cellulari e per misurare l'attività funzionale in *real time*. Il DNA e gli interattori sono stati recuperati separatamente e analizzati con metodi elettroforetici. Si è verificato che il metodo permette di seguire cinetiche di *cleavage* del DNA. In collaborazione con il Dipartimento AMPP.

Reparto dei Test genetici

L'attività del Reparto è stata focalizzata sul Programma nazionale di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici

Nel 2010 è stato eseguito il VII turno del CEQ, attività svolta come servizio resi a terzi a pagamento come descritto nel DPR del 23/7/2009 pubblicato su GU n. 199 del 28/8/2009. Attraverso il sito web (aggiornato) hanno partecipato 97 laboratori: 66 pubblici e 31 privati di cui dieci appartenenti a IRCSS o Fondazioni.

Sono stati sviluppati e condivisi, insieme ai valutatori, nuovi criteri di valutazione al fine di allineare la nostra attività a quella svolta dall'*European Molecular Quality Network* (EMQN) e dal *Cytogenetic External Quality Assessment* (CEQA).

I nuovi criteri sono stati adottati per la valutazione delle analisi eseguite dai laboratori partecipanti. Una prima valutazione è stata eseguita online tramite l'area dedicata della web-utility; per la valutazione finale sono state organizzate alcune riunioni presso l'ISS.

Grazie all'introduzione di un sistema a punteggio è stato possibile valutare in termini più analitici tutti gli aspetti inerenti ai risultati. La maggiore parte dei laboratori ha prodotto dati molto accurati, nonostante vi sia una percentuale di errori riscontrata in tutti gli schemi.

Come noto dalla letteratura, un miglioramento della qualità nell'esecuzione di un test genetico può avvenire solo attraverso la partecipazione continua al CEQ e opportune raccomandazioni.

Relativamente all'attività di ricerca: tumori rari delle ghiandole salivari, nel 2010 si è conclusa l'analisi mutazionale di alcuni istotipi molto rari (Falbo, *et al. in press*); avendo trovato una nuova mutazione nel gene HRAS, è stato prodotto il mutante allo scopo di studiare la funzione patogenetica.

Studi di CGH *array* sono stati eseguiti su istotipi rari ed è in corso l'elaborazione dei dati.

Altre attività di ricerca sono state:

- Progetto “Tender Europeo sulla valutazione delle pratiche di screening neonatale” in Europa nel 2010

Le attività del progetto sono iniziate il 2 gennaio 2010, con il coordinamento dei partner per la preparazione di un questionario riguardante tutte le fasi del “sistema” di screening neonatale: i metodi di *governance* del sistema; procedure decisionali; informazione e comunicazione ai futuri genitori; consenso informato; prelievo e conservazione del campione; analisi e procedure di laboratorio; conferma dei sospetti diagnostici; comunicazione del risultato positivo; valutazione del programma di screening; raccolta dati; sistemi di controllo di qualità; costi. Il questionario è stato discusso e finalizzato in una riunione del comitato scientifico (*Advisory Board*) del tender, tenutasi a Roma il 15 marzo 2010, e fatto circolare, per l'avvio di una indagine sull'argomento, ad esperti dei vari settori dello screening in tutti i Paesi membri dell'Unione Europea, dei Paesi candidati, potenziali candidati e *The European Free Trade Association* (EFTA). La raccolta dei dati per tale indagine si protrarrà fino alla fine del 2011. Inoltre sono state inviate alle autorità nazionali competenti negli Stati membri dell'UE le richieste per la designazione di esperti finalizzata alla costituzione di un Network Europeo di Esperti nello Screening Neonatale (EUNENBS) che potesse validare i dati raccolti e visionare, indirizzare e concordare le proposte di miglioramento delle pratiche di screening nell'UE. Nel frattempo sono stati definiti gli obiettivi e le modalità di analisi dei dati raccolti e sono state discusse le linee di riferimento per l'opinione esperta da proporre come base per la definizione delle politiche per il miglioramento delle pratiche di screening a livello comunitario e nazionale nell'Unione Europea. I risultati di tali discussioni sono stati sintetizzati in documenti di lavoro a supporto della discussione prevista per la riunione dell'EUNENBS tenutasi a Roma il 6 e 7 dicembre 2010.

- Progetto “EUROPLAN: Il progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare”

L'EUROPLAN è un progetto europeo triennale (2008-2011), coordinato dal CNMR e finanziato dalla Commissione europea come parte del programma d'azione comunitaria nel campo della sanità pubblica nelle malattie rare; ha come obiettivo principale l'elaborazione di raccomandazioni e indicatori per facilitare la realizzazione di piani nazionali o strategie per le malattie rare nei vari Paesi, come indicato nella Raccomandazione del Consiglio del 8 giugno 2009. Tale Raccomandazione indica che i piani o le strategie siano preparati e attuati entro la fine del 2013. Il Progetto EUROPLAN è espressamente citato nella Raccomandazione del Consiglio d'Europa, la quale invita i Paesi membri a seguire gli sviluppi del progetto stesso (articolo 1.d, 2009/C 151/02) implementandone i contenuti e gli output.

Ad EUROPLAN collaborano 34 Paesi, insieme all'organizzazione europea dei pazienti affetti da malattie rare “EURORDIS”. Il progetto garantisce un impegno globale di tutti gli attori interessati in questa attività, questi includono autorità sanitarie e responsabili delle politiche di assistenza sanitaria, operatori sanitari, ricercatori e pazienti.

L'obiettivo principale del progetto è: i) sviluppare raccomandazioni per la definizione di un piano nazionale per le malattie rare; queste forniranno strumenti e procedure necessari per lo sviluppo di piani strategici e, più specificatamente, contribuiranno ad individuare aree di intervento prioritario negli ambiti relativi alle malattie rare; ii) sviluppare un documento contenente una serie di indicatori utili per monitorare le iniziative nazionali intraprese e valutare quindi l'impatto dei piani nazionali.

Questi documenti sono stati presentati e discussi nell'ambito di Conferenze nazionali, organizzate *ad hoc* delle associazioni dei pazienti, e coordinate da EURORDIS in Bulgaria, Croazia, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Romania, Spagna e Svezia. Alle conferenze, cui sono stati invitati tutti gli attori interessati, inclusi rappresentanti dei ministeri della salute, clinici, ricercatori, pazienti, sono state discusse le raccomandazioni e gli indicatori prodotti nell'ambito del progetto EUROPLAN con l'obiettivo di valutarne la trasferibilità e fattibilità nei rispettivi Paesi. Le osservazioni derivanti alle conferenze sono rese disponibili in allegato al documento finale.

EUROPLAN ha inoltre raccolto e diffuso le iniziative e le buone pratiche adottate in ciascuno Stato membro, contribuendo significativamente alla condivisione di esperienze, dati e strategie efficaci indirizzati alle malattie rare con l'obiettivo di fornire una rappresentazione dei differenti contesti ed esperienze e, non ultimo, il punto di vista dei pazienti.

– Progetto EPIRARE (*European Platform for Rare Diseases Registries*)

È un progetto europeo, coordinato dal CNMR e finanziato dalla Commissione europea. Al progetto collaborano 19 partner appartenenti a 11 Paesi, inclusa la Cina e gli USA, più EURORDIS (l'organizzazione europea dei pazienti di malattie rare).

Il progetto ha come obiettivo generale la realizzazione di una piattaforma per la raccolta dei dati epidemiologici di pazienti con malattie rare. Gli obiettivi specifici sono: i) identificazione di strumenti per la raccolta dei dati; ii) definizione di un set di dati comune e condiviso; iii) aspetti legali per la integrazione delle fonti e scambio dei dati; iv) identificazione di meccanismi per la governabilità e sostenibilità a lungo termine.

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 avvalgano 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
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 *et al.*, 2007).
L'eziologia dei tumori rari delle ghiandole salivari 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 *et al.*, 2008).
I tumori rari delle ghiandole salivari sono caratterizzati da un'estrema diversità e complessità istologica e, secondo la WHO (WHO-2005), vi sono 24 istotipi, suddivisi in sottoistotipi.

Nel 2010 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 (GIÀ ISS ORL)

Riferimenti normativi e funzioni

L'Organismo di valutazione e accreditamento (ORL) 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 Ministro della Sanità del 12 maggio 1999) 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 si 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 la salute pubblica e gli interessi dei consumatori, garantire l'affidabilità dei processi di controllo e prevenire ostacoli ingiustificati alla libera circolazione dei prodotti alimentari e dei mangimi.

L'accREDITAMENTO dei laboratori di prova 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. Inoltre, consente di assicurare 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"). Il Regolamento (CE) n. 765/2008 prevede al comma 1 dell'art. 4 "Principi generali" la designazione entro il 1/1/2010, da parte di ciascuno Stato membro, di un unico organismo nazionale di accREDITAMENTO".

Lo Stato italiano ha proceduto con decreto del 22 dicembre 2009 (GU del 26/1/2010) alla designazione di ACCREDIA quale unico organismo nazionale italiano di accREDITAMENTO, a seguito della quale l'ISS, non può effettuare in proprio valutazioni e accREDITAMENTI dei laboratori di prova.

ACCREDIA, riconoscendo nell'ISS, e nell'attività da esso svolta, il principale Ente di riferimento nazionale per le competenze in materia di laboratori di prova per la sicurezza alimentare, ha sottoscritto con l'ISS, ai sensi dell'art. 8 del decreto del 22 dicembre 2009 riguardante le "Prescrizioni relative all'organizzazione e il funzionamento dell'unico organismo nazionale italiano autorizzato a svolgere attività di accREDITAMENTO", un protocollo di intesa al fine di disciplinare le modalità di partecipazione dell'ISS all'Organismo unico (29/3/2010).

Il primo luglio 2010 ACCREDIA ha attivato il Dipartimento Laboratori di prova per la sicurezza degli alimenti (DS) avvalendosi delle competenze dell'ORL e del relativo personale, per l'attività di valutazione e accREDITAMENTO dei laboratori operanti nell'ambito della sicurezza degli alimenti. Quanto sopra è stato regolamentato nella Convenzione sottoscritta in data 3 agosto 2010.

Organizzazione e attività dell'Organismo

L'Organismo è articolato nei seguenti tre Reparti:

- Valutazione e accREDITAMENTO
- Attività tecnico-scientifica
- Formazione e comunicazione

Resoconto attività 2010

Reparto Valutazione e accreditamento

– Attività di valutazione e accreditamento

A seguito dell'attuazione del Regolamento europeo n. 765/2008, tenuto conto delle prescrizioni relative all'organizzazione e al funzionamento dell'Organismo nazionale italiano di accreditamento, l'ORL con il proprio personale, sulla base del protocollo d'intesa del 29 marzo 2010, ha previsto un piano di transizione, in base al quale ha concluso, al 30 aprile 2010, i processi di valutazione, accreditamento, sorveglianza e rinnovo avviati prima del 31/12/2009. In tale periodo sono stati effettuati 33 audit ed emessi i documenti di accreditamento per 18 laboratori.

Successivamente, in base alla convenzione stipulata tra i due enti in data 3/8/2010, l'attività di valutazione e accreditamento è stata svolta funzionalmente per conto di ACCREDIA, nell'ambito del Dipartimento Laboratori di prova per la sicurezza degli alimenti (DS).

L'attività di audit effettuata può essere così sintetizzata per un totale di n. 75 audit nel 2010 (Tabella 1).

Tabella 1. Attività di audit nel 2010

Tipologia	Attività effettuata dal 1/1/2010 al 30/4/2010	Attività effettuata dal 1/5/2010 al 31/12/2010
	n.	n.
Accreditamenti	7	5
Sorveglianze	16	19
Sorveglianze/estensioni	-	9
Visite suppletive	10	1
Riesami	-	6
Totale	33	42

Il processo di integrazione e trasferimento delle attività di accreditamento all'Organismo unico designato ha comportato la revisione e l'armonizzazione delle procedure e regolamenti dell'ORL e di ACCREDIA e di tutto il Sistema di gestione per la qualità come di seguito descritto. Tale processo ha comportato rilevanti modifiche dell'organizzazione del lavoro connesse alla gestione dei laboratori oggetto di accreditamento che hanno impegnato il personale dell'ORL. Inoltre la struttura ha predisposto la documentazione, elaborato le informazioni e organizzato i lavori della Commissione di Riconoscimento operante fino al 30 aprile 2010 e, successivamente, del Comitato settoriale di accreditamento del nuovo Dipartimento DS di ACCREDIA.

Il personale ORL ha, inoltre, partecipato attivamente ai lavori per l'organizzazione della verifica ispettiva su campo condotta dall'*European co-operation for Accreditation* (EA) su tutte le attività di ACCREDIA nel mese dicembre 2010, presenziando altresì alle relative riunioni iniziale e finale.

Le attività hanno inoltre garantito il supporto tecnico-scientifico ai laboratori ufficiali, di autocontrollo e alle strutture operanti all'interno di macelli per la ricerca di Trichinella, al fine di garantire la conformità al Regolamento CE n. 882/2004 e s.m.i. e alle altre disposizioni vigenti in materia.

È proseguita anche l'attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e alle altre autorità territoriali in tema di sicurezza alimentare e accreditamento.

– Attività di ricerca

Nell'ambito dell'attività di ricerca svolta dal personale dell'Organismo, il 19/11/2010 è stato portato a termine l'Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS avente per oggetto lo sviluppo e l'applicazione di metodi e protocolli di prova per la valutazione delle problematiche inerenti l'introduzione della tecnologia *Radio Frequency Identification* (RFID) in ambiente sanitario.

Nel 2010 sono inoltre state attivate, sui rispettivi progetti, le seguenti Unità Operative:

- Unità Operativa n. 2 “Impiego della tecnologia RFID come strumento di supporto alla sicurezza” nell'ambito del progetto 1 “Modelli di gestione delle tecnologie sanitarie orientati alla sicurezza” afferente al Programma strategico finanziato dal Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica; Partner del progetto della durata biennale sono: il Dipartimento TES, l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro (ISPESL), il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), l'ENEA, la Regione Sicilia e la Regione Campania,
 - Unità Operativa ISS per il progetto “Endotrack – bando FILAS 2009” che prevede lo sviluppo di un complesso hardware e software basato su tecnologie RFID per la realizzazione di un sistema automatico d'intelligenza d'ambiente per il monitoraggio e l'assistenza di sala operatoria, dedicato a tutti i processi che vedono coinvolti i dispositivi monouso che, durante gli interventi, vengono utilizzati sul paziente; il progetto è iniziato il 1/9/2010, ha durata biennale e ha tra i suoi Partner: l'Università di Tor Vergata – Dipartimento di Scienze Chirurgiche, la fondazione Policlinico di Tor Vergata, il CATTID della “Sapienza” Università di Roma e due Piccole/Medie Imprese con sede nella Regione Lazio.
- Sistema di gestione per la qualità

Nel 2010, il personale dell'ORL ha operato in maniera fattiva e concreta per revisionare, anche insieme al personale di ACCREDIA, le procedure gestionali, i regolamenti generali e i regolamenti tecnici in vigore, per conddividerne la trasformazione in un'ottica di armonizzazione e rispetto del contesto normativo, ivi incluse le norme tecniche di riferimento UNI CEI EN ISO/IEC 17011 e UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Il processo di revisione della documentazione del sistema di gestione dell'ORL ha comportato l'emissione dei seguenti documenti prescrittivi per l'Organismo unico e per i laboratori di prova, i laboratori operanti per la sicurezza degli alimenti e i laboratori medici:

- Regolamenti generali e tecnici per la valutazione e l'accreditamento dei Laboratori di prova;
- Regolamento per l'accreditamento dei laboratori multisito;
- Regolamento generale per il funzionamento del Comitato Settoriale di Accredimento del Dipartimento DS e relativa istruzione operativa;
- Procedura per la formazione, qualifica, e monitoraggio degli ispettori di ACCREDIA;
- Procedura per la gestione dei rilievi, azioni correttive, azioni preventive e miglioramento;
- Procedura per la gestione dei reclami, ricorsi e segnalazioni;
- Procedura generale per la valutazione dei laboratori di prova;
- Procedura per la gestione del processo di accreditamento e domanda di accreditamento dei laboratori di prova.

Inoltre, il Dipartimento DS ha recepito tutte le procedure gestionali ACCREDIA per farle diventare parte integrante del sistema di gestione.

A seguito della definizione dei sopra citati documenti, che hanno recepito tutte le variazioni derivanti dalla partecipazione dell'ORL al nuovo sistema di accreditamento, il processo di riorganizzazione del sistema di gestione dell'ORL nell'ambito del nuovo Organismo unico di accreditamento può ritenersi ad oggi positivamente concluso, sulla base del Protocollo d'intesa e della Convenzione ACCREDIA – ISS del 3 agosto 2010.

Inoltre, l'ORL ha partecipato con il Settore Informatico – SIDBAE dell'ISS alla fase di progettazione e sviluppo finalizzata a informatizzare e a rendere accessibile sul sito web dell'ORL la Domanda di accreditamento per i Laboratori di prova per la sicurezza degli alimenti consentendo ai laboratori richiedenti l'accREDITAMENTO la compilazione online delle domande al Dipartimento DS e l'utilizzo informatico diretto dei dati inseriti. Sono state altresì implementate specifiche aree per la gestione dei lavori del Comitato settoriale di accREDITAMENTO e per il trasferimento delle informazioni fra ORL e ACCREDIA.

Reparto Attività tecnico-scientifica

Le attività di ricerca sono state focalizzate principalmente sullo studio dei profili ormonali delle sostanze ad effetto anabolizzante nell'ambito della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, sullo sviluppo e la validazione di metodi di analisi innovativi e sulla loro applicazione sia ai fini della ricerca di nuovi *marker* di trattamento, sia per la determinazione delle concentrazioni di ormoni sessuali correlati all'aumento del rischio in alcune patologie tumorali.

In particolare l'attività di ricerca è stata condotta al fine di rilevare la presenza di residui di alcune sostanze ad effetto anabolizzante, in seguito a trattamento illecito di bovini, mediante tecniche e metodi di analisi sensibili e specifici, all'individuazione di *biomarker* alternativi che consentano di discriminare trattamenti da processi naturali e alla validazione dei metodi di screening (test istologico) sviluppati da altre unità operative.

L'attività di ricerca è stata focalizzata inoltre sullo studio della correlazione tra livelli di testosterone nel siero e l'aumento del rischio di cancro alla mammella in donne in età fertile e in donne dopo la menopausa, con particolare riguardo agli stili alimentari basati su diete ricche di proteine animali. A tale scopo è stato sviluppato un metodo LC-MS/MS per la determinazione del testosterone nel siero umano, sia per una valutazione accurata dei livelli di tale ormone nel siero, sia per la validazione dei kit RIA utilizzati per la determinazione quantitativa. Sono stati inoltre condotti studi interlaboratorio per confrontare tale metodo con quello sviluppato dal laboratorio dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) al fine di istituire un metodo standardizzato per la determinazione del testosterone nel siero umano. Coerentemente con le attività svolte nell'ambito del progetto, è stato elaborato un protocollo, dal titolo "Requisiti tecnici principali del sistema di gestione di un circuito interlaboratorio per il controllo della ripetibilità della misura della concentrazione di testosterone in campioni di siero umano", per l'organizzazione di circuiti interlaboratorio da utilizzare nell'ambito di un programma di *External Quality Assurance* (EQA) per l'assicurazione della comparabilità e qualità dei dati analitici prodotti presso i centri oncologici che effettuano il dosaggio del testosterone. Il protocollo è stato elaborato considerando i criteri previsti dalla norma UNI CEI EN ISO IEC 17043:2010 "Valutazione della conformità – Requisiti generali per prove valutative interlaboratorio", che specifica i requisiti generali per la competenza degli organizzatori di schemi di prove valutative interlaboratorio e per la pianificazione e il funzionamento di detti schemi.

Si è proceduto inoltre ad ampliare e integrare ulteriormente il database dei metodi di prova. Tale database è utilizzato quale efficace strumento sia per l'individuazione delle attività di controllo dei laboratori in rapporto ai piani di sorveglianza e al sistema rapido di allerta, e in conformità alla normative europee, sia ai fini della valutazione dei punti critici del sistema analitico nazionale, quale ausilio per i laboratori ai fini del miglioramento e/o della revisione dei metodi di controllo e per i criteri di selezione e validazione degli stessi.

Reparto Attività di formazione e comunicazione

Il Reparto ha proseguito nelle sue attività completando la stesura di procedure inerenti i valutatori e il loro reclutamento e formazione.

A seguito di decisioni condivise frutto dei numerosi incontri con personale ACCREDIA, il Reparto si è occupato di individuare le integrazioni necessarie a rendere attive le prescrizioni europee sui requisiti per la formazione e qualificazione dei valutatori. È stato preparato un documento che ha avuto come oggetto il confronto tra gli argomenti di carattere formativo sui temi della norma UNI EN ISO/IEC 17025 prescritti nel Documento europeo EA-3/05 e gli argomenti sugli stessi temi sviluppati nei corsi organizzati e svolti dall'ORL (1998-2008) per la qualifica dei valutatori. A seguito di tale processo analitico è stato sviluppato un programma specifico oggetto di una giornata di formazione a carattere integrativo (Giornata di formazione per i valutatori) che si è svolta in due edizioni, 21 e 22 luglio 2010, presso l'ISS. Il corso ha avuto l'obiettivo specifico di presentare i nuovi regolamenti relativi alle procedure di accreditamento del Dipartimento Laboratori di prova per la sicurezza degli alimenti di ACCREDIA (RG-02 ed RG-04 DL/DS, DA-00 e DA-04) ed è stato condotto da personale docente ORL e ACCREDIA. Vi hanno partecipato 53 ispettori ORL che hanno potuto completare il processo di qualificazione prescritto dai regolamenti EA e che, a seguito della partecipazione a specifiche attività esercitative con la presenza di tutor, sono stati sottoposti ad una valutazione finale.

Altra attività condotta dal Reparto ha riguardato la gestione del registro ispettori con la valutazione e l'aggiornamento delle attività ispettive per la verifica del soddisfacimento dei nuovi requisiti concordati a seguito di una serie di incontri e, quindi, previsti da ACCREDIA. È stato organizzato e portato a termine un programma di aggiornamento dei curricula degli ispettori che si è sviluppato da maggio 2010 a novembre 2010 e che ha consentito la presentazione della documentazione completa richiesta per ciascun ispettore dal Comitato di Accreditamento ACCREDIA per le nomine ufficiali degli ispettori ORL che sono state deliberate a settembre e a novembre 2010. Successivamente è stato organizzato un programma che ha avuto l'obiettivo di completare la documentazione prescrittiva ACCREDIA per i fascicoli dei singoli ispettori. Tale programma è stato portato a termine e ciascun ispettore ACCREDIA del Dipartimento dei Laboratori di prova per la sicurezza degli alimenti ha al suo attivo tutta la documentazione prescrittiva, come anche riconosciuto dagli ispettori EA a seguito della verifica svoltasi nel dicembre 2010.

Il Reparto, nell'ambito dei compiti specifici svolti dall'assicuratore qualità, ha contribuito allo sviluppo di un programma di armonizzazione dei requisiti e di formazione per il personale ORL operante nell'ambito del nuovo Dipartimento DS di ACCREDIA.

Sono stati organizzati con il personale di ACCREDIA due eventi informativi per gli ispettori e per i laboratori di prova, sviluppati in due edizioni rispettivamente in date 14-15 e 28-29 ottobre 2010.

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 d'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.

Sono settori in staff alla Direzione:

- Settore sistemi informativi
Si occupa della raccolta, gestione e monitoraggio dei dati relativi alle attività di produzione, lavorazione, distribuzione e consumo del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati. Attraverso il monitoraggio delle attività trasfusionali raccoglie le informazioni essenziali alla produzione del Programma nazionale per l'autosufficienza in raccordo con le Regioni e Province autonome. Tiene sotto controllo la compensazione interregionale attraverso il monitoraggio delle cessioni-acquisizioni di sangue ed emocomponenti. I dati raccolti attraverso il sistema informativo SISTRA costituiscono la base per la programmazione dei fabbisogni di sangue, emocomponenti e farmaci plasmaderivati a livello nazionale e per la valutazione complessiva della qualità dei prodotti trasfusionali e dell'efficacia, efficienza e appropriatezza delle attività di medicina trasfusionale sul territorio nazionale.
- Settore comunicazione e formazione
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.

Resoconto attività 2010

Il recepimento delle normative di matrice europea ha imposto al sistema trasfusionale (ST) italiano di completare il percorso di adeguamento ai requisiti di qualità dettati dalle suddette norme. In particolare il Decreto legislativo n. 208/2007, atto di recepimento della Direttiva 2005/62/CE, ha comportato la necessità di implementare sistemi di gestione per la qualità per gli ST e per le UdR. Inoltre, in attuazione di quanto disposto dal DL.vo n. 261/2007, che recepisce la Direttiva europea 2002/98/CE, in merito all'avvio di un percorso di verifica degli ST e delle UdR da parte delle autorità competenti a livello regionale e nazionale, il CNS ha promosso e coordinato, su mandato della Commissione Salute, un gruppo di lavoro. Il CNS ha così definito i nuovi requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici per gli ST e le UdR, come disposto dalla L. 219/2005 all'articolo 20, e ha delineato, in accordo con le Regioni partecipanti al gruppo di lavoro, un modello di svolgimento delle attività di verifica. Tale modello è stato approvato, insieme al testo dei requisiti minimi, con accordo Stato/Regioni siglato nel dicembre del 2010. All'interno dell'accordo sono chiaramente definiti il ruolo delle Regioni e Province autonome, titolari del rilascio delle autorizzazioni/accreditamenti agli ST e alle UdR, e quello del CNS a cui è stato affidato il compito di formare un *pool* di ispettori da impiegare nelle visite di verifica a livello regionale e gestire l'elenco dei valutatori nazionali in termini di mantenimento/aggiornamento delle competenze nel tempo. Nell'ambito delle visite di verifica gli ispettori nazionali, formati dal CNS, provvederanno allo specifico compito di verificare la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza dei processi di produzione del sangue e degli emocomponenti, come richiesto dalle direttive europee. Il raggiungimento della conformità alle norme europee in materia d'ispezione degli ST e delle UdR costituisce condizione indispensabile per qualificare a livello europeo il plasma come materia prima per la produzione di farmaci emoderivati.

Il CNS si è impegnato, attraverso l'istituzione e il coordinamento di un gruppo di lavoro, ad ottemperare a quanto richiesto dalla L. 219/2005 all'art. 19, cioè adeguare i requisiti di qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali, definiti nei Decreti ministeriale del 3 marzo 2005, alle nuove conoscenze scientifiche e ai progressi tecnologici che ispirano le direttive e le raccomandazioni europee.

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, il CNS ha promosso e coordinato, congiuntamente al CNT, un articolato percorso di consultazione tecnica con i responsabili delle banche di sangue cordonale già operanti sul territorio nazionale, al fine di definire le linee guida per l'accreditamento delle Banche stesse, in conformità agli standard tecnico-professionali di matrice internazionale (FACT). Nell'ambito della rete nazionale solo due banche hanno già conseguito la certificazione FACT, tutte le altre hanno avviato il percorso verso il conseguimento del suddetto accreditamento. Tuttavia la rete nazionale, con il supporto delle linee guida, ha già introdotto e reso operativi alcuni standard di qualità specifici delle unità di sangue cordonale, contribuendo a rendere l'inventario italiano conforme ai criteri qualitativi e quantitativi adottati per la selezione e la scelta delle unità cordonali da parte dei Centri Trapianto nazionali e internazionali. Il CNS ha inoltre, in collaborazione con il CNT, promosso iniziative di comunicazione e di confronto tra le società scientifiche implicate nel processo di raccolta e d'impiego terapeutico del sangue cordonale, quali la Società di Neonatologia, la Società di Pediatria, la Società di Genetica Medica, il Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo, la Società Italiana di Medicina Trasfusionale e di Immunoematologia, la Società Internazionale di Terapia Cellulare, al fine di ottenere una posizione condivisa a favore della donazione anonima, gratuita e solidaristica del sangue cordonale. A questo scopo il CNS ha

organizzato un evento formativo, nella data del 1° dicembre 2010, all'interno del quale, attraverso una tavola rotonda dedicata, tutte le società scientifiche coinvolte hanno sottoscritto una posizione ufficiale, che ribadisce l'inappropriatezza della conservazione del sangue cordonale a scopo autologo/personale per ragioni di futura assicurazione biologica, e ribadisce invece la sua appropriatezza a fronte di specifiche patologie per le quali l'evidenza scientifica dell'utilità è ormai consolidata o in fase di progressivo consolidamento. In riferimento alle indicazioni per la raccolta e conservazione del sangue cordonale a scopo dedicato nell'ambito della famiglia del nascituro, il CNS e il CNT hanno coordinato una commissione multidisciplinare di esperti per fornire pareri scientifici autorevoli sulle indicazioni cliniche al trapianto di cellule staminali emopoietiche. La commissione, operativa dall'inizio del 2010, ha valutato 60 richieste e fornito altrettanti pareri. Ancora nell'ambito delle attività trapiantologiche il CNS ha partecipato con il CNT alle visite di verifica ispettiva dei Programmi di Trapianto emopoietico che hanno richiesto l'accreditamento professionale volontario secondo gli standard internazionali del JACIE. In questo contesto il CNS e il CNT inviano, congiuntamente al team di ispettori JACIE, due propri valutatori, che hanno il compito di valutare la conformità ai requisiti, stabiliti dalle normative trasfusionali e in materia di cellule e tessuti, delle unità operative che si occupano della raccolta e della processazione delle cellule staminali emopoietiche impiegate per il trapianto allogenico di midollo osseo. Sono state effettuate, nel corso del 2010, quattro visite di verifica.

Settore tecnico-scientifico

In considerazione del fatto che il Danno polmonare acuto associato alla trasfusione (*Transfusion Related Acute Lung Injury* – TRALI) appare essere la reazione avversa alla trasfusione che presenta la maggiore frequenza di mortalità associata alla trasfusione di emocomponenti labili, è stata emanata la linea guida LG CNS 03. Tale linea guida è stata redatta sulla base delle indicazioni presenti nel rapporto tecnico “TRALI – Percorsi diagnostici e indicazioni per la prevenzione” scaturito dagli approfondimenti del Gruppo di lavoro collaborativo TRALI, costituito da rappresentanti delle società scientifiche di medicina trasfusionale e di anestesia, analgesia, rianimazione e terapia intensiva e coordinato dal CNS. La linea guida raccomanda di impiegare, per uso clinico, solo plasma e concentrati piastrinici da aferesi provenienti da donatori di sesso maschile o da donatrici nulligravide che non presentino nella propria anamnesi trasfusioni di emocomponenti, o plasma di grado farmaceutico (inattivato con solvente/detergente).

Nel corso del 2010 sono proseguite le attività inerenti ai seguenti progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- Il progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia, basato sull'applicazione delle tecniche di proteomica, per lo studio della conservazione dei concentrati eritrocitari in ambiente anaerobico e per ottenere una caratterizzazione molecolare dei concentrati di Fattore VII e IX plasmaderivati e ricombinanti. La sperimentazione finora condotta ha permesso di raggiungere interessanti risultati nell'ambito dei principali obiettivi di ricerca.
- Lo studio multicentrico “IPTAS” (*Italian Platelet Technology Assessment Study*), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del *bleeding* grado ≥ 2 in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard. Nei primi mesi dell'anno 2010 è stato eseguito uno studio pilota per determinare l'incidenza dell'emorragia nei riceventi di concentrati piastrinici standard presso le strutture partecipanti allo studio. Al termine dello stesso anno è iniziato l'arruolamento e il trattamento dei pazienti inseriti nel progetto IPTAS. Il progetto, della durata di due anni, prevede l'arruolamento di un numero totale di pazienti pari a 828.

- I progetti di ricerca in collaborazione con l'ISS: i) il progetto relativo alla fattibilità per la produzione industriale di eritroblasti umani per trasfusione in collaborazione con il Dipartimento EOMM; ii) il progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e biologia molecolare clinica, Dipartimento EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria (HS) e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito; iii) il progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.

Settore sicurezza trasfusionale

Come per il precedente biennio, anche nel 2010 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). A fronte dello scenario epidemiologico che ha caratterizzato l'estate del 2009 (18 casi umani di malattia neuro-invasiva concentrati nell'area geografica tra Rovigo, Ferrara e Mantova, riscontro di due donatori viremici asintomatici), il CNS ha condiviso con le Regioni Veneto, Lombardia ed Emilia Romagna 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 dell'area con endemia per il WNV. Sulla base di una valutazione del rischio di raccogliere una donazione da donatore viremico asintomatico per il WNV, il CNS ha applicato un modello matematico basato sui dati di incidenza dei casi umani di malattia neuro-invasiva da WNV nella popolazione residente nelle province interessate, dal quale è emerso che il rischio residuo era $0,49-0,92 \times 10^4$; sulla base di tale risultato è stata assunta la decisione di introdurre lo screening molecolare NAT per la ricerca del WNV dal 15 luglio al 15 novembre 2010 sulle donazioni raccolte nelle Province di Mantova in Lombardia, Rovigo e Venezia in Veneto, Ferrara, Bologna, Modena e Reggio Emilia in Emilia Romagna. È stato inoltre assunto il provvedimento nazionale di sospensione per 28 giorni dei donatori che avevano soggiornato anche solo per una notte nelle province indicate. Tali provvedimenti hanno consentito di identificare ed eliminare sei donazioni provenienti da donatori viremici asintomatici che avrebbero potuto trasmettere l'infezione a potenziali riceventi. In considerazione dell'introduzione per il terzo anno consecutivo del test WNV NAT per la qualificazione biologica delle donazioni di sangue, seppure in un numero limitato di Province italiane e per un periodo di tempo limitato, il CNS ha realizzato, in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, un esercizio VEQ specifico per il suddetto test. All'esercizio hanno partecipato i centri NAT delle Regioni considerate aree affette, dove il test è stato introdotto nello screening delle donazioni di sangue, e anche due centri NAT situati in Regioni considerate aree di sorveglianza per i rapporti di contiguità territoriale con le aree affette. Sempre nell'ambito del miglioramento della sicurezza trasfusionale e della qualità delle procedure di testing per i marcatori delle malattie infettive trasmissibili, è stata avviata la terza edizione dell'*Italian Nucleic acid Amplification Technology External Quality Assessment Project* (IT NAT EQA 2010), in collaborazione con il CRIVIB. Il programma ha offerto l'opportunità agli ST sede di centro NAT, ad alcune Aziende produttrici di plasmaderivati e a laboratori esteri, di partecipare a studi di *proficiency testing* per verificare le performance analitiche dei metodi finalizzati alla qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Il programma VEQ NAT 2010 è stato gestito mediante il sito web VEQ-NAT che, oltre a rappresentare una veloce e pratica interfaccia per le funzioni di richiesta e accettazione delle adesioni e d'inserimento dei risultati delle analisi effettuate sui campioni VEQ, ha fornito ai partecipanti la possibilità di verificare la correttezza dei dati inseriti e di consultare online i report annuali. Il programma è stato inoltre arricchito da un

esercizio di verifica esterna di qualità per le indagini sierologiche dei marcatori delle malattie infettive trasmissibili, che ha registrato la partecipazione di una elevata percentuale di ST italiani. È stato osservato un miglioramento complessivo delle performance dei partecipanti.

Settore emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2008-2009, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite *convention* organizzate con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue e in occasione del XXXIX Convegno nazionale di Studi di medicina trasfusionale. I dati nazionali di emovigilanza 2009 sono stati inseriti nel database dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template* "Serious Adverse Reactions and Events" (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dell'*European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Per il 2009, i tassi di prevalenza e d'incidenza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione del sangue sono stati calcolati in conformità a quanto prescritto dall'EMA nella linea guida riguardante i dati epidemiologici delle infezioni trasmissibili con il sangue. Le reazioni avverse alla donazione hanno riguardato principalmente sindromi vasovagali di tipo immediato mentre le reazioni avverse dei riceventi sono state in massima parte manifestazioni allergiche e reazioni febbrili non emolitiche. Nel 92,2% dei casi le reazioni avverse alla trasfusione si sono risolte entro poche ore, ma sono state segnalate anche reazioni caratterizzate da sintomatologia grave che ha richiesto procedure rianimatorie (un'anafilassi, due edemi polmonari non cardiogeni, una reazione emolitica acuta da incompatibilità AB0) o causato il decesso del ricevente (due reazioni emolitiche acute da incompatibilità AB0). Gli errori trasfusionali notificati sono stati prevalentemente errori di determinazione del gruppo del donatore, di assegnazione delle unità di emocomponenti, d'identificazione del paziente e di etichettatura dei campioni.

Settore plasma e plasmaderivati

Al fine di conoscere e analizzare i dati di distribuzione dei prodotti emoderivati, utili alla programmazione nell'ambito del settore plasma, è stato avviato un progetto di ricerca in convenzione con l'Università di Milano che ha richiesto, nella prima fase di realizzazione, la valutazione tecnica dei primi elaborati del Tracciato del farmaco, la richiesta dati ai Servizi farmaceutici regionali, analisi a campione su prodotti commerciali e l'analisi comparativa delle diverse fonti informative. Nell'ambito della definizione del Programma Plasma, di cui al comma 2, art. 26 del DL.vo n. 261 del 20/12/2007, si sono svolti gli incontri del Gruppo di lavoro dedicato, sono state elaborate strategie condivise con le Regioni e i principali *stakeholder* del Sistema per la gestione Surplus Intermedi e FVIII. È stato avviato un possibile percorso di collaborazione con l'Associazione Italiana dei direttori dei Centri Emofilia (AICE) per la realizzazione di protocolli di studio per l'utilizzo dell'FVIII da conto-lavorazione in eccesso rispetto al fabbisogno nazionale e parallelamente è stata avviata un'indagine preliminare sui Paesi con cui sviluppare accordi di collaborazione internazionale. Al fine di supportare i lavori finalizzati alla definizione dello schema tipo di convenzione con i centri e le aziende per la lavorazione del plasma e del Decreto d'identificazione dei centri e aziende di frazionamento di cui all'art. 15 della legge 219 del 21/10/2005, sono state svolte attività di aggiornamento della raccolta documentale sulla materia con particolare riferimento alle modifiche introdotte dalla Legge Comunitaria 2009 (Legge 4/6/2010, n. 96), di condivisione preliminare con le altre Istituzioni di un'ipotesi di percorso attuativo dell'art 15 e 16 della Legge 219/2005, di relazione con i principali *stakeholder* (Regioni, Associazioni di categoria, ecc). Nell'ambito della definizione e implementazione della convenzione con l'AIFA è stata predisposta una proposta di allegato tecnico alla convenzione tra AIFA e CNS rispetto al rilascio da parte del CNS di: i) pareri per la Commissione Tecnico Scientifica (ufficio AIC e procedure comunitarie); ii) pareri su rinnovo AIC (Ufficio Farmacovigilanza); iii) flussi informativi e collaborazione scientifica.

Nell'ambito della tematica sulle valutazioni e linee guida cliniche e tecniche su temi di medicina trasfusionale, con particolare riferimento alla qualità e sicurezza dei prodotti del sangue, anche in attuazione delle direttive comunitarie [punto d) comma 4 dell'art.12 della legge 21/10/2005 n. 219], sono state realizzate le seguenti attività: i) monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dagli ST; ii) valutazione tecnico-scientifica dei report periodici forniti dal *Quality Assurance* di Kedrion Spa sullo stato di implementazione della Linea Guida CNS 01 rev.1 del 22/12/2008 e sulle non conformità maggiori rilevate a carico delle unità di plasma provenienti dagli ST; iii) conduzione delle indagini e dei controlli (audit) sugli ST coinvolti in eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano (es. 1 segnalazione di positività ai marcatori virali di pool di plasma industriali); iv) *risk assessment* e supporto delle attività di *risk communication* in seguito a episodi di *post donation information* (PDI) che interessano sia il plasma italiano sia quello di provenienza estera (sospetto forme classica CJD); v) relazione con le altre autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati; vi) promozione e coordinamento delle attività finalizzate al raggiungimento della piena rispondenza del plasma italiano ai requisiti posti dalla normativa comunitaria (es. Plasma Master File), anche attraverso la produzione di linee guida tecniche. Con particolare riferimento ai farmaci emoderivati e alle malattie emorragiche congenite, sono state sviluppate le seguenti attività: i) coordinamento tecnico-scientifico del progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze"; ii) coordinamento tecnico-scientifico del percorso di definizione di "Raccomandazioni e linee guida organizzative e requisiti accreditamento dei Centri e Servizi per la diagnosi e cura delle Malattie Emorragiche Congenite (MEC)" nell'ambito del mandato conferito al CNS dal Gruppo Salute della Conferenza Stato-Regioni; iii) sviluppo e coordinamento di progetti di studio e/o umanitari che prevedono l'impiego di farmaci emoderivati da conto lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale.

Settore sistemi informativi

Nell'ambito dei lavori di costruzione del Sistema informativo degli ST (SISTRA) (Decreto del Ministero della Salute del 21/12/2007), sono state ultimate e rese disponibili nuove funzionalità nelle macro aree di attività, programmazione ed emovigilanza ed è stata realizzata un'applicazione per il censimento e la gestione delle convenzioni interregionali e la compensazione di emocomponenti. È in corso di progettazione una bacheca nazionale attraverso la quale sarà possibile comunicare la disponibilità alla cessione e inoltrare richieste di acquisizione di emocomponenti in situazioni di carenze non risolvibili su base programmatica, gestire gli scambi dal punto di vista tecnico ed economico-finanziario secondo le regole della mobilità sanitaria. Per il 2010, l'attività di coordinamento svolta dal CNS per le compensazioni straordinarie, a fronte di 476 segnalazioni inviate dalle SRC, ha registrato la cessione interregionale di 12.289 unità di emazie, di cui 5.095 cedute nel periodo estivo (luglio-agosto-settembre). 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 e della produzione regionali. Si è evidenziato il pieno raggiungimento dell'obiettivo posto dalla programmazione per l'anno 2009 con un incremento nella produzione del plasma. Le stime sui consumi e sulla produzione per il prossimo triennio hanno evidenziato una tendenza a una progressiva eccedenza nazionale di alcuni prodotti intermedi della lavorazione del plasma. In particolare, si prevede una progressiva eccedenza della frazione di crioprecipitato utilizzato per la produzione dei concentrati dell'FVIII 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, le 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 dell'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.

Settore comunicazione e formazione

È stato stipulato un accordo con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue AVIS, FIDAS, FRATRES e 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. Il cuore dell'attività di promozione sociale condotta nel corso del 2010 è stata una campagna di comunicazione, realizzata in collaborazione con il Ministro della Gioventù, per diffondere tra i giovani la voglia di donare sangue. "Happy Hour per tutti? Sì, ma uno speciale...", *claim* della campagna di sensibilizzazione alla donazione del sangue, nasce dall'osservazione del rituale diffusissimo fra i giovani che consiste nell'aperitivo con il quale si conclude la giornata fra amici e chiacchiere. La speciale ora felice proposta dal CNS deriva esclusivamente dal gesto di recarsi a donare sangue, magari in compagnia, rendendo così altrettanto felici tre persone: quelle che potranno beneficiare di tutti i componenti ematici della raccolta. Il messaggio è stato veicolato in Italia durante tutto il 2010 e molta cura è stata posta nella scelta dei mezzi di diffusione, dei tempi e dei luoghi. A partire da maggio 2010 la campagna ha preso il via con la diffusione di 350.000 mila cartoline Promocard distribuite in oltre 3500 esercizi disseminati in tutto il Paese e, contestualmente diffuse via web. Poi è seguito lo spot sul circuito del trasporto pubblico, MobyTV: due mesi di programmazione che hanno accompagnato il pubblico durante gli spostamenti in autobus e metro. A partire dal 14 giugno, Giornata Mondiale del Donatore, è stata la volta di MTV, l'emittente "giovane" per definizione, che ha ospitato la versione audiovisiva dello spot e ha mandato in onda migliaia e migliaia di *impression* sul sito dal quale, tantissimi ragazzi, avevano accesso ad un minisito creato *ad hoc*, che invitava a seguire, come un mantra, i tre passi suggeriti per scegliere consapevolmente e responsabilmente di diventare donatore di sangue: informati, dona, partecipa. Con l'arrivo del periodo di massima criticità, agosto, lo spot è stato diffuso nel circuito della radio, per ricordare che il bisogno di sangue continua, anzi in estate è ancora più urgente. Fra una hit del passato e un "tormentone" del presente, abbiamo pensato di aprire questa finestra sulla società, attraverso i due giovani speaker dello spot prodotto con Geco pubblicità che ha pianificato oltre 1.500 passaggi nelle emittenti più hot delle coste italiane. In autunno, al rientro dalle ferie, in ideale staffetta tra i mezzi di comunicazione, abbiamo mandato nelle sale cinematografiche italiane, prima delle proiezioni, un cineposter del nostro spot, realizzato da un'azienda leader della pubblicità nei multisala. A dicembre, infine, prima delle vacanze natalizie, abbiamo lanciato il nostro spot sul circuito Autogrill della rete autostradale. A conclusione della nostra maratona per una donazione responsabile, abbiamo fatto una stima delle persone che il nostro messaggio a staffetta ha raggiunto, segmentando la popolazione per il nostro target di riferimento (18-35 anni). L'efficacia e l'efficienza di una campagna di comunicazione si misurano generalmente osservando la risposta del target raggiunto non solo in base ad indici quantitativi (modi e tempi dell'esposizione al format utilizzato), ma anche attraverso indicatori qualitativi, ad esempio i livelli di attivazione riguardo all'obiettivo del messaggio e una dinamica spontanea di risposta anche indiretta, da parte di coloro che sono stati raggiunti dall'eco della

comunicazione originaria. In mancanza di tali elementi, possiamo considerare estremamente efficace il fatto di aver coperto attraverso la crossmedialità, la metà della popolazione target (18-35 anni), pari a 8.193.000 persone con un costo/contatto estremamente ridotto (1 cent/persona) al netto dell'amplificazione implicita nella pianificazione "virale" utilizzata. Affidare il messaggio anche a media alternativi (Promocard, MTV, FaceBook, YouTube) il cui DNA risiede più nella propagazione, che nel contatto, ha ottimizzato l'investimento di per sé contenuto (107.000 € lorde), consentendo anche di ancorare al messaggio che cattura l'attenzione (Happy Hour) i reali contenuti che dovrebbero creare la cultura del cambiamento: informati (consapevolezza), dona (solidarietà), partecipa (condivisione e alleanza generazionale). Questa sperimentazione ha aperto le porte verso una riflessione sull'uso strategico del marketing virale (versione moderna del passaparola) ai fini della propagazione del messaggio sulla donazione di sangue: Internet, *streaming video*, *web community*, *social network*, sono strumenti ormai imprescindibili per rendere impattante, a costi ragionevoli, la creazione di una massa critica che indirizzi positivamente le scelte della maggioranza. Del resto le affinità tra il mezzo e il messaggio non si fermano qui: la donazione di sangue, quanto una campagna di *viral marketing*, si basano sull'adesione spontanea, non remunerata e partecipativa di chi vi prende parte e l'alimenta nell'universo delle proprie relazioni. Nelle giornate del 12-14 giugno si è svolta ad Alghero, città gemellata a Barcellona e sede ufficiale per le celebrazioni della Giornata Mondiale del Donatore di Sangue 2010, la manifestazione italiana "Una movida por la vida". L'evento ha avuto un valore aggregativo per i giovani che, attraverso appuntamenti culturali, scientifici e solidali, hanno partecipato attivamente e in un clima d'incontro sociale, all'informazione e alla promozione della donazione di sangue. "New blood for the world" è stato lo slogan per l'edizione 2010 del *World Blood Donor Day* che ha posto l'accento sull'importanza di condurre le nuove generazioni ad adottare uno stile di vita sano che permetta di abbandonarsi con piacere al gesto solidaristico della donazione. Anche quest'anno il CNS ha partecipato al Festival della Scienza di Genova (29 ottobre-7 novembre). Il laboratorio "Staminabilia" ha raccontato, attraverso un percorso di suoni e colori, la nascita e la missione delle cellule staminali del sangue che danno vita a globuli rossi, bianchi e piastrine e che da tempo vengono utilizzate per la cura di molte malattie del sangue, del sistema metabolico e immunitario. Con l'aiuto di esperti e ricercatori è stata illustrata l'evidenza medica e scientifica e lo stato dell'arte degli studi su queste preziose cellule e le potenzialità di cura delle stesse. Il sito www.centronazionale sangue.it è stato trasformato in una testata web che permette una maggiore flessibilità grafica rispetto a quanto previsto dalla Legge Stanca sui siti istituzionali, e di erogare servizi agli utenti dotati di interattività e multidisciplinarietà. Nella sezione del sito CNS.net, in collaborazione con la casa editrice Gargoyle specializzata in letteratura horror e gotica, sono stati introdotti e-text di tali generi letterari che contengono, oltre ai testi, spunti e suggestioni che aiutino a conoscere la materia "sangue". Nell'ambito della promozione sociale, in particolar modo giovanile, sul tema della donazione di sangue, il CNS si è avvalso dei canali informativi della *free press*, *promocard*, *mobytv*. L'istituzione di un osservatorio permanente su gusti, trend e mode che passano per il web (progetto WebEyeBlood) ha permesso di utilizzare i più attuali mezzi e linguaggi di comunicazione sociale per veicolare il profondo messaggio solidaristico della donazione.

Descrizione delle aree

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'UE 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 CE. Propone modelli organizzativi e linee guida di accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e controlla lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Di concerto con le Regioni e Province autonome, può effettuare attività di verifica agli ST e alle Unità di Raccolta (UdR) ad essi collegate. Effettua, di concerto con il CNT, attività di verifica della conformità alle Direttive europee e alle norme nazionali di settore delle strutture che effettuano raccolta, manipolazione, conservazione e rilascio della cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e da sangue cordonale, nell'ambito dei programmi clinici di trapianto ematopoietico. 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 e 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 infettive trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche applicate negli ST per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Sviluppa e applica le metodologie del *risk assessment* per l'analisi di eventi avversi che possono avere impatto sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti allo scopo di identificare, delineare e proporre le conseguenti misure correttive e preventive al sistema sangue nazionale.

– Settore emovigilanza

Effettua il monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza; definisce e propone aggiornamenti migliorativi del sistema informativo degli ST (SISTRA) allo scopo di incrementarne costantemente l'utilizzo da parte degli ST per la segnalazione delle reazioni avverse alla donazione/trasfusione e incidenti gravi e, a livello regionale, per favorire l'interfacciamento dei sistemi in essere con quello nazionale. Produce i rapporti nazionali di emovigilanza e li rende disponibili per tutti gli utenti del sistema. Mantiene i necessari raccordi con altri sistemi di emovigilanza internazionali e assolve il debito informativo verso gli organismi europei.

– Settore plasma e plasmaderivati

Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione della Linea Guida CNS 02 in merito ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità del plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati. Coordina le attività di audit in caso di segnalazioni di plasma pool positivi per marcatori delle malattie infettive trasmissibili, di concerto con le Strutture Regionali di Coordinamento (SRC) per le attività trasfusionali coinvolte. Collabora strettamente con l'AIFA per la gestione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica. Coordina un gruppo di lavoro, istituito su mandato della Commissione Salute, per la definizione dei requisiti dei Centri per la cura dell'emofilia.

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, L. 91/99 dal Presidente dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali (CIR) o Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in tre grandi aree (Area Medica, Area Sistema informativo trapianti e Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali) cui afferiscono i diversi uffici.

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

A queste funzioni si aggiunge la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione pubblica (art. 2 L. 91/99), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il 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 L. 91/99, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi.

Il CNT in collaborazione con il CIR OCST 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 2010

Nel corso del 2010 si sono concluse le attività di audit connesse al progetto di sicurezza della rete trapiantologica ed è proseguita la sorveglianza dei programmi nazionali. Sono stati inoltre condotte le attività connesse alla definizione dei protocolli relativi alle urgenze di polmone e alla desensibilizzazione dei pazienti AB0 incompatibili al fine del trapianto di rene da vivente e cadavere. Si è inoltre proceduto con la stesura di un documento guida sul trapianto di rene da donatore cadavere e vivente destinato ai centri, alle associazioni e ai pazienti stessi, riguardante l'accesso alle prestazioni, le regole di allocazione e la selezione del ricevente. Nel corso del 2010 sono state gettate le basi per la realizzazione di un database per il monitoraggio dei pazienti italiani trapiantati all'estero in base al Decreto Ministeriale recante "disposizione di trapianti di organi all'estero ai sensi dell'art. 20 L. 91/99". Nel campo della formazione, obiettivo primario del 2010 è stato l'ampliamento dell'offerta formativa a livello nazionale con l'inserimento di nuovi corsi dedicati a nuovi target e il perfezionamento dei corsi già erogati. Si segnala a questo riguardo la programmazione di corsi dedicati agli operatori dei centri di PMA. 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, il CNT è stato impegnato nella promozione e realizzazione del protocollo: "Trapianti e adesso Sport". Per le attività dell'ETN si è svolto nel mese di dicembre 2010 un corso di formazione per formatori frontale tenutosi a Roma, preceduto da un corso online della durata di un mese. In base alla convenzione stipulata con il Ministero della Salute e relativa al *Mediterranean Transplant Network* (MTN) è stata organizzata nel mese di luglio una riunione del *Board* Scientifico a Roma presso il CNT per definire linee di indirizzo e programmi del *Board*. I membri dell'MTN hanno inoltre un corso per formatori analogo a quello ETN, alla fine del quale è stata anche organizzata una riunione dei rappresentanti dei singoli Paesi per discutere le linee programmatiche del progetto *in toto*. Concluse le procedure di negoziazione con la Commissione sono state organizzate le attività di management relative ai progetti finanziati dal programma *Public Health*, SOHOV&S e COORENOR, che hanno avuto inizio il primo marzo e il 25 giugno rispettivamente. Sono continuate le attività del progetto *Public Health* EFRETOS, riguardante la creazione di un registro europeo per la valutazione degli esiti delle procedure di trapianto, che aveva avuto inizio nel 2009 e di cui il CNT coordina la *dissemination* e un pacchetto sulla assicurazione di qualità dei dati.

Durante questo anno è stata molto intensa l'attività di partecipazione alle riunioni del Consiglio Europeo per l'approvazione della Direttiva Europea 53/2010, riguardante la qualità e sicurezza della donazione e trapianto di organi umani, che è stata appunto approvata e pubblicata in gazzetta ufficiale nei mesi di luglio-agosto 2010.

È stato infine prorogato di ulteriori sei mesi, per motivi amministrativi legati al mancato trasferimento dei pagamenti dei fondi, il progetto di Ricerca finalizzata (RF) 2006 "Il buon uso dell'organo" coordinato da Regione Veneto, mentre sono proseguite le attività del progetto RF 2007 "New prospects in logistics and organization of transplant centre for organs, tissues and cells", coordinato dal CNT

Descrizione delle aree

Direttore Generale

In staff alla Direzione:

- Segreteria di Direzione;
- Attività di *banking* e distribuzione di cellule e tessuti coordinamento attività di trapianti cellulari.

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 20/1/2003 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 viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due strutture alle diverse attività dell'Istituto.

– *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 e alle terapie avanzate. 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 afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi formativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

– *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 2010

Settore I – Servizio Biologico

Nel corso del 2010 il Servizio Biologico (SB) ha collaborato all'attività di controllo svolta dall'Istituto nell'ambito dei propri compiti istituzionali effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi, partecipando a Commissioni tecniche e fornendo pareri sugli aspetti di competenza, come individuato nel Piano di programmazione triennale 2009-2011. Le attività del Settore sono state quindi indirizzate nei seguenti campi d'interesse:

- Attività di controllo analitico: nell'ambito della partecipazione dell'SB alle attività di farmacovigilanza, di *batch-release* e di controllo post marketing su territorio nazionale sono state sottoposte ai Saggi biologici di sicurezza su farmaci e DM n. 255 unità di campione; contemporaneamente il progetto 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 pareri sui dossier di AIC riguardanti la qualità di farmaci candidati all'immissione sul mercato.
- Attività ispettiva: gli ispettori dell'SB, per incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP effettuando ispezioni alle Officine di produzione farmaci, di API e di prodotti destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie innovative; inoltre, come programmato, il personale dell'SB ha partecipato ad ispezioni alle produzioni di API in Paesi terzi (India e Cina).
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: nell'ambito dei doveri previsti dagli incarichi attribuiti con Decreto del Ministro competente, 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 sugli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (ex DL.vo 206/2001, presso il Ministero della Salute); valutazioni tecniche sono state espresse sui dossier di autorizzazione al rilascio deliberato nell'ambiente di OGM (ex DL.vo 224/2003, presso il Ministero dell'Ambiente); nel 2010 è stato, inoltre, redatto il "Codice di Condotta per la Biosicurezza" a fronte della partecipazione ai lavori del gruppo sulla Biosicurezza e il Bioterrorismo istituito presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, Biotecnologie e le Scienze della Vita (presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri).
- Sistema di Assicurazione della Qualità: nel corso del 2010, l'SB ha confermato l'inserimento della propria attività di controllo analitico (Saggio di sterilità e Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche) tra quelle svolte dalla rete europea degli *Official Medicines Control Laboratories* (OMCL); nel mese di novembre il Saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni è stato anch'esso oggetto d'ispezione da parte dell'EDQM, con esito positivo.
- Laboratorio di classe B: nel corso del 2010, l'area è stata oggetto di qualifica e convalida al fine di mantenere gli standard richiesti dalle norme internazionali UNI/EN/ISO 17025 per i laboratori di prova e dagli Accordi di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati sono stati oggetto di teleconferenza con le AACC canadesi, confermando l'inserimento delle attività svolte dall'ISS nell'accordo di MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'AIFA e dell'SSN sulle tematiche connesse con la fabbricazione e la caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate, sulla sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, sui saggi di sterilità e sull'impiego confinato di MOGM; attività

- di docenza è stata condotta per il personale interno all'Ente nell'ambito di quanto disposto per la formazione dal DL.vo 81/2008: titolo X, rischio biologico.
- Attività tecnica/impiantistica: grazie alla presenza presso l'SB di un impianto pilota, sono state effettuate fermentazioni con produzione di MOGM di classe 1 e 2; sono state allestite colture di microorganismi e di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate sterilizzazioni di materiale destinato ai laboratori dell'ISS, alcune di queste eseguite in base agli accordi con i Sistemi di Qualità dei singoli Dipartimenti/Centri.
 - Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata:
 - “Importanza della proteina ZinT di *Escherichia coli* O157: H7 nei meccanismi d'infezione di cellule eucariotiche e sua caratterizzazione biochimica”.
Nel corso del 2010 è stato studiato il funzionamento di alcuni geni coinvolti nell'omeostasi dello zinco nel ceppo patogeno di *E.coli* O157: H7. Mutanti nulli per i geni *znuA* e *zinT*, coinvolti nell'omeostasi dello zinco, sono stati utilizzati in studi di infezione *in vitro* su una linea cellulare umana intestinale Caco-2I. I risultati ottenuti hanno dimostrato che, per questo ceppo patogeno, la piena funzionalità del sistema d'importo dello zinco è fondamentale per l'adesione alle cellule epiteliali indicando che la capacità del batterio di competere con la cellula ospite nel legare lo zinco è critica nell'instaurarsi dell'infezione. È stato inoltre dimostrato che ZinT è in grado di fuoriuscire dalla cellula batterica solo nella forma apo e che la sua presenza nell'ambiente extracellulare contribuendo all'uptake di zinco facilita la colonizzazione dell'intestino.
 - “Coinvolgimento dei geni cromosomali e profagici codificanti la Cu,Zn superossido dismutasi nella formazione di biofilm nel ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7”
Uno studio preliminare sulla formazione del biofilm è stato fatto sui mutanti deleti di una o più copie del gene *sodC*, codificante l'enzima superossido dismutasi in *Escherichia coli* O157: H7. Diverse condizioni sono state testate per mettere a punto il sistema variando terreni di crescita, temperature e matrici sui quali far aderire le cellule batteriche. La microscopia elettronica ha permesso di evidenziare differenze strutturali tra il biofilm formato nel ceppo wt e quello dei mutanti deleti *sodC*. Ulteriori studi verranno intrapresi per caratterizzare tali differenze.

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 2010:

- 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 248 richieste di autorizzazione in deroga, per un totale 301 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 2010 sono stati 21. Sono attualmente in corso presso l'ISS, 56 protocolli sperimentali in autorizzazione, 27 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, nelle quali ha partecipato con il suo personale, in qualità di RUP.
- Ottimizzazione della qualità della sperimentazione animale in ISS: nel corso dell'anno 2010, 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 del Comitato Tecnico-Scientifico per la Sperimentazione Animale al quale partecipano i Direttori dei Dipartimenti che effettuano attività sugli animali da laboratorio.

- Attività di Assicurazione di Qualità: il 17-19 novembre, il Settore SA è stato sottoposto, insieme ad altre strutture ISS definite come OMCL ad audit da parte del Team coordinato dall'EDQM con esito largamente positivo.
- Attività di formazione che si esplica sia per il personale interno ISS sia in proiezione esterna: nel corso dell'anno 2010, sono stati organizzati, in proiezione esterna, due corsi, il IV Corso teorico-pratico sull'impiego degli animali da laboratorio, destinato a tecnici di stabulario di Enti di ricerca e/o strutture universitarie e un Corso, sempre teorico-pratico, organizzato per personale laureato. A proiezione interna, è stato organizzato un corso, per il personale dell'ISS quali tesisti, borsisti o co.co.co. Inoltre, il personale laureato, come tutti gli anni, ha 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.

- Attività di ricerca

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 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 di mielofibrosi in topo GATA-1 low (Dip. EOMM).

Con strutture esterne:

- Messa a punto di un modello di glioma nel ratto e applicazione della *Boron Neutron Capture Therapy* (Dipartimento di Fisica della "Sapienza" Università di Roma);
- Studio dell'efficacia antivirale/antinfiammatoria di nuove molecole (resveratrolo e glutatione) in un modello di infezione da virus influenzale (Dipartimento di Sanità Pubblica della "Sapienza" Università di Roma);
- Tossicocinetica e valutazione della distribuzione tissutale di nanomateriali di origine antropogenica per la caratterizzazione degli organi bersaglio per il testing genotossico (Dipartimento SPVSA);
- Studio di nuovi approcci terapeutici per la cheratite erpetica nel coniglio (Policlinico Umberto I).
- Trascrittasi inversa endogena nello sviluppo embrionale murino precoce e nei gameti
Un evento di retrotrascrizione, visualizzato per microscopia confocale tramite incorporazione di BrdU, inizia subito dopo la fecondazione e continua negli embrioni murini fino allo stadio di due cellule. Analisi condotte con qPCR hanno ora dimostrato che la retrotrascrizione consiste in un'espansione della famiglia di retrotransposoni LINE-1 il cui *copy number* si amplifica di 2-3 volte rispetto a quello dei gameti.
- Trascrittasi inversa endogena nella crescita tumorale.

In collaborazione con il Dipartimento FARM è attualmente in corso lo studio per definire gli effetti sulla proliferazione e sul differenziamento di linee tumorali umane della combinazione dell'inibitore RT efavirenz e delle pompe protoniche lansoprazolo. I risultati dimostrano un effetto antiproliferativo potenziato rispetto ai farmaci utilizzati individualmente. Uno studio parallelo ha dimostrato che l'Etravirina,

inibitore della trascrittasi inversa di ultima generazione, ha un potente effetto antitumorale *in vitro* su cellule e *in vivo* su modelli murini.

Descrizione dei Settori

Settore Biologico

Il Servizio Biologico (SB) 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 microrganismi 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 GMP 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 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 ed 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 (*Wide Area Network*, ossia rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete in area locale o *Local Area Network* – 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 editate dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Resoconto attività 2010

Nel corso dell'anno 2010 il SIDBAE, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore Informatico (SI)

Il Settore Informatico nel corso dell'anno 2010 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 degli armadi di rete e delle Virtual LAN (VLAN).
 - *Storage* istituzionale.
 - Back-up istituzionali (*file system*, database e posta elettronica).
 - *Blade server*.
 - Sistemi monitoraggio sicurezza rete.
 - Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System*, CMS).
 - 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: FTP – *File Transfer Protocol – Secure*).
 - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (rete di telecomunicazioni privata, *Virtual Private Network – VPN*) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, *Government Employees Health Association – 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.
 - Servizio di videoconferenza attraverso piattaforma web.
 - Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.
- Istituzionale
- Il Settore informatico, attraverso i suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA e partecipa al "*Working-group on e-protocol submission for OCABR*" nell'ambito dell'EDQM.
 - 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 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.
- Servizi a pagamento
 - Valutazione di conformità alla L. 4/2004 (Legge Stanca), il SI è valutatore riconosciuto dal Centro Nazionale per l'Informatica nella Pubblica Amministrazione (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 SPVSA.
- 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.
 - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti i titoli di studio del personale ISS.
 - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione per la gestione della sorveglianza sanitaria del personale ISS.

- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS.
- Registri
 - Registro assuntori GH.
 - Registro protesi anca.
 - Registro gemelli.
 - Registro Trichinella.
 - Registro degli ipotiroidei congeniti.
 - Registro AIDS.
 - Registro per i difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
 - Registro per il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ricerca
 - Applicativi web per il Laboratorio di Riferimento dell'UE per i Parassiti (CRLP).
 - Applicativo per il controllo dei dati per le SDO.
 - 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 EDQM.
 - Gestione della mortalità in Italia.
 - Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
 - Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e relativi pagamenti.
 - Gestione e integrazione dati di un centro anti veleno (CAV).
 - Gestione informatica di EURO CARE, 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 inerenti a sostanze cancerogene.
 - Gestione web del SEIEVA.
 - Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network Italiano Istituto Superiore di Sanità.
 - 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.
 - 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.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle fioriture algali.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV.
- Bioinformatica
 - Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche.
 - Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini.
 - Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

Settore Documentazione (SD)

Il Settore Documentazione nel corso del 2010 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online (866 ricerche effettuate online e 80 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 e altri fornitori (1.704 articoli ordinati, di cui 1.255 per l'utenza interna e 449 per l'utenza esterna). Ha collaborato, come unità operativa, con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il CNMR, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida (in particolare Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole; Impiego delle tecniche di *imaging* nelle demenze; Respiro sibilante nei bambini; Autismo infantile; Malattia renale cronica nell'adulto; Aniridia, Epidermolisi bullosa, Sclerosi tuberosa e *Consensus Conference* I Disturbi Specifici dell'Apprendimento più revisioni sistematiche sulla Gestione integrata della demenza e su Trattamento della dipendenza da cocaina tramite vari farmaci antidepressivi), reperendo la relativa documentazione originale. Ha inoltre continuato a catalogare documentazione nella banca dati delle linee guida italiane, per un totale di oltre 250 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 529 nuovi record inseriti.

La banca dati Piramide, Periodici in rete dell'area medica, <http://www.iss.it/pira> è stata aggiornata al 2010 con circa 400 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 un corso di aggiornamento sulle modalità di interrogazione del PubMed e di altre risorse Internet per la ricerca delle linee guida, più quattro corsi 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 2010 sono stati tradotti 547 nuovi termini, numerosi sinonimi e revisionate alcune aree semantiche; il totale dei descrittori e sinonimi tradotti ammonta a 43.790;
- è continuata la partecipazione alla realizzazione del sito della *World Library of Toxicology* <http://toxipedia.org/display/wlt/>.

Il Settore contribuisce, 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 alla Decima Giornata REI, Roma, 29 novembre 2010, "Politicamente o linguisticamente corretto?", presentando una relazione. Sempre nell'ambito delle attività REI il Settore coordina il gruppo Terminologia medica, e ha ospitato per una settimana un traduttore delle Commissioni europee, per scambio di consulenze linguistiche e terminologiche.

Il Settore ha partecipato al corso Malattie rare e farmaci orfani, proposto in varie edizioni e in varie Regioni italiane, rivolto ai referenti di Associazioni di pazienti.

Il Settore collabora con il Gruppo interdipartimentale Autismo dell'ISS e ha partecipato all'organizzazione del convegno "*Autism from research to policy*" tenutosi in data 11-12 ottobre 2010 presso l'Istituto.

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 WP4-*Semantics*. Nel corso del 2010 nell'ambito del Progetto europeo Ethicsweb sono stati realizzati, in collaborazione con il settore Informatico, le versioni finali dei 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, nonché le relative linee guida per l'implementazione degli schemi (*Application Profile*). Il Settore ha partecipato ai lavori e alle riunioni di Progetto e dello *Steering Committee*, coordinando il WP4 e collaborando con il WP1-*Management*. È stato organizzato a Roma presso l'ISS il workshop *Good Practice in Documentation*, con presentazione di una relazione. In seguito alla defezione di un partner del WP4 (FAO) il settore Documentazione ha assunto i compiti ad esso originariamente attribuiti, ricevendo un ulteriore finanziamento da parte del coordinatore del progetto.

L'SD ha partecipato attivamente a varie manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della *International Society for Knowledge Organization* (ISKO) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL), quale membro del comitato scientifico e presentando relazioni e comunicazioni.

Biblioteca

Nel corso del 2010 la Biblioteca, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 1.200 periodici in formato cartaceo (con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 14.000 fascicoli)
- Acquisizione e gestione di oltre 9.000 periodici in formato elettronico e di numerose banche dati documentali;
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali;
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto (93 prestiti effettuati, 389 solleciti effettuati);
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.861, di cui 550 a pagamento);
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto (518);
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti;
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici 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.

La consistente riduzione dei fondi assegnati alla biblioteca (circa 600.000 euro in meno rispetto all'anno precedente) ha avuto pesanti ripercussioni sul contratto dei periodici sul quale è stato operato un taglio di oltre il 20% dei titoli sottoscritti. Ciò ha provocato, oltre al considerevole depauperamento delle raccolte, anche una riduzione delle capacità di risposta della Biblioteca alle esigenze dei ricercatori dell'Istituto, come è emerso nelle riunioni della Commissione Biblioteca che vede la partecipazione dei rappresentanti di tutti i Dipartimenti e Centri dell'Istituto.

È proseguita anche nel 2010 la fondamentale partecipazione al Sistema BIBLIOSAN (la rete nazionale che vede la partecipazione di tutti gli IRCCS e IZS afferenti al Ministero della Salute), per il quale la Biblioteca 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 "Bambino Gesù" di Roma e dall'IZS dell'Umbria e delle Marche. Sempre in ambito BIBLIOSAN la Biblioteca ha inoltre organizzato il V Workshop BIBLIOSAN (2 dicembre 2010, Aula Convegni del Ministero della Salute) interamente dedicato all'illustrazione del nuovo software di NILDE per la gestione degli scambi documentali tra le biblioteche del sistema.

Nel 2010 si è concluso il progetto per il recupero catalografico del fondo libri antichi e rari cofinanziato dal MIUR. Il progetto ha consentito la catalogazione elettronica degli oltre 1.200 volumi editi tra il 1500 e il 1830 posseduti dalla Biblioteca. Oltre all'inserimento delle descrizioni bibliografiche operate secondo lo standard internazionale ISDB(A) è stata completata anche la digitalizzazione di tutti i frontespizi e di molte altre immagini tratte dalle opere più significative che sono ora visibili online sul sito web della Biblioteca. Seguendo il piano di sviluppo del progetto sono state prodotte, con la collaborazione del Servizio Attività Editoriali, anche due pubblicazioni a stampa: il primo volume del Catalogo del Fondo Rari, contenente le edizioni dei secoli XVI-XVII comprensive di riproduzione di tutti i frontespizi, e una pubblicazione di pregio – Immagini Botaniche dalla raccolta del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità – nell'intento di valorizzare ed evidenziare l'importanza del fondo nel quadro delle raccolte nazionali di ambito biomedico. È prevista, inoltre, per l'inizio 2011 la pubblicazione del secondo volume del Catalogo, contenente i volumi dei secoli XVIII-XIX.

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 la partecipazione con due interventi alla *12th EAHIL Conference* (la *European Association for Health Information and Libraries*) tenutasi a Lisbona nel mese di giugno.

A differenza degli anni scorsi, per ragioni legate al mancato finanziamento dei corsi destinati all'utenza esterna, non è stato possibile svolgere il consueto Corso ECM rivolto agli operatori dell'SSN. È invece proseguita la serie di seminari, avviata nell'anno passato e destinati al personale interno dell'ISS, con lo svolgimento di quattro eventi da gennaio ad aprile destinati a diffondere la conoscenza e l'uso di repertori e risorse elettroniche messe a disposizione dei ricercatori dell'Istituto.

Settore Attività Editoriali (SAE)

Nel corso dell'anno 2010 il SAE ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici e altre pubblicazioni); nel 2010 si è consolidato il cambiamento organizzativo degli Annali in vista dell'ottenimento dell'IF da parte dell'ISI Thompson, cosa che di fatto è stata comunicata a gennaio 2011. È stato prodotto inoltre il volume del secondo concorso "Il Volo di Pegaso. Raccontare le malattie rare, parole e immagini", supplemento del Notiziario dell'ISS. La pubblicazione nelle diverse testate istituzionali è proseguita con regolarità, tuttavia a fronte di una riduzione dei finanziamenti per la stampa, la tiratura delle singole testate è stata notevolmente ridotta e si è spesso dovuti ricorrere alla collaborazione finanziaria dei singoli Dipartimenti, Centri e Servizi per far fronte alla necessità di stampare maggior numero di copie. È stata fatta una indagine a questionario

con la finalità di verificare l'indirizzario e ridurre il numero degli abbonamenti cartacei, favorendo la diffusione online. Sono stati, inoltre, pubblicati aggiornamenti dell'opuscolo sulle attività dell'ISS, in italiano e in inglese.

- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al *full text*, in remoto e in locale, per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica di accesso libero ai risultati della ricerca (paradigma *Open Access*). Nel 2010, in collaborazione con l'SI, è stato definito in formato XML lo schema di metadati per la codifica dei documenti prodotti dalle istituzioni italiane di ricerca similari destinati all'archivio digitale DSpace ISS, deposito istituzionale della produzione di letteratura scientifica dell'ISS. A fine 2010 la consistenza di DSpace ISS si è quantificata in oltre 29.000 record. Nel corso del 2010, le attività programmate dal Gruppo di lavoro misto Bibliosan, che raggruppa le biblioteche degli Enti di ricerca biomedici italiani, e DSpace ISS, composto da SAE e SI, hanno dotato l'archivio DSpace ISS di collegamenti al testo pieno degli articoli di rivista. Tale risultato è stato raggiunto tramite funzioni di *link solver* applicate ad identificatori univoci delle risorse in rete: il *Digital Object Identifier* (DOI) e il *PubMed identifier* (PMID). Nella piattaforma DSpace ISS, è stato inoltre integrato il servizio di *document delivery* prestato dal servizio NILDE fornito dalla Società EBSCO. Infine, è stata realizzata un'area web di caricamento dei dati provenienti dalle istituzioni partner di DSpace ISS.
- Progetto NECOBELAC (*Network of Collaboration Between Europe and Latin America-Caribbean Countries 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*, www.necobelac.eu). NECOBELAC è un progetto europeo triennale (febbraio 2009-gennaio 2012) 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 SAE. Nel febbraio 2010 è cominciata l'attività di formazione per formatori prevista dal progetto con corsi svoltisi in America Latina (Sao Paolo, Brasile, 9-12 aprile 2010; Colombia, Bogotà, 9-12 novembre 2010) e Roma, ottobre 2010, in occasione della *International Open Access week*. Le attività ad esso relazionate 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 Latina) nonché a numerose pubblicazioni, come si vede nella bibliografia ISS e nel sito di progetto.
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale prodotto a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS e a fini storico-documentari. Nel 2010 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. Il SAE ha provveduto nel corso del 2010 a una parziale ricognizione degli strumenti scientifici di proprietà dell'ISS situati nei locali di deposito e di tutto il materiale elettronico ad essi relativo (schede inventariali e altro). La documentazione di valore culturale è ospitata nella collana "I beni storico-scientifici dell'ISS". Si è realizzata nel 2010 la pubblicazione dei quaderni n. 5 e n. 6 intitolati rispettivamente "Il Laboratorio di Malariologia" e "Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca Vol. 1". Altri fascicoli sono stati programmati per il 2011. In tale ambito è stato organizzato il 16 settembre 2010, il Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Racconti in movimento", che includeva una mostra fotografica e di

strumenti scientifici. Durante il convegno sono stati presentati cinque filmati prodotti dal SAE nell'ambito del progetto finanziato dal MIUR, Legge 6/2000 "Storie e memorie di un ente di ricerca, I protagonisti silenziosi raccontano".

- Archivio fotografico. È stato siglato un accordo di collaborazione con l'Istituto Luce al fine di organizzare un archivio fotografico digitale che raccolga tutto il patrimonio storico presente in ISS e lo renda selettivamente disponibile in Internet.
- Beni di interesse storico e artistico. È stato siglato un accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali (Soprintendenza Speciale per il Patrimonio Storico Artistico ed Etnoantropologico e per il Polo Museale della città di Roma), finalizzato alla ricognizione del patrimonio d'interesse storico e artistico di proprietà dell'ISS; e, in particolare, allo studio degli oggetti non ancora documentati dislocati all'interno delle varie strutture: dipinti, sculture e altri oggetti d'arte dei secoli XIX e XX. Ciò anche ai fini dell'adeguamento dell'ISS alla normativa sul patrimonio culturale, DL.vo 42/2004.
- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo (es. Forum PA e Sanit a Roma, Prima Conferenza nazionale sulla Ricerca sanitaria a Cernobbio e *Forum Risk Management* in Sanità ad Arezzo). In occasione delle manifestazioni sono stati prodotti video promozionali delle attività ISS.
- Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole in collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti BCN, MIPI, SPVSA, FARM, e il CSC. Per l'anno scolastico 2010-2011 è stata organizzata un'iniziativa dal titolo "I martedì scuola&salute" con una serie di incontri di formazione destinati ai docenti, in particolare per discutere sul tema della didattica delle scienze e l'adolescenza e i rischi per la salute. In collaborazione con il Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia, Dipartimento di BCN, e il Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche, CSC, è stato organizzato il seminario destinato agli studenti degli istituti di istruzione secondaria superiore "Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere", 14 maggio 2010.
- Organizzazione di corsi di formazione in scrittura scientifica.
Nel mese di maggio sono stati realizzati cinque workshop "I lunedì dell'editoria" dedicati alle tematiche editoriali e diretti all'utenza interna sulle seguenti tematiche: come preparare un articolo per una rivista scientifica: l'esperienza degli Annali ISS (a cura della Redazione Annali); come pubblicare un Rapporto ISTISAN (a cura della Redazione Rapporti ISTISAN); come utilizzare il modulo elettronico per l'autorizzazione delle pubblicazioni (a cura del Gruppo Bibliografia SAE); come pubblicare un documento nella serie ISTISAN Congressi (a cura della Redazione ISTISAN Congressi); come produrre immagini, disegni, grafici, presentazioni (a cura del Gruppo Grafica).
Inoltre, nell'ambito del progetto NECOBELAC è stato realizzato a Roma un corso di formazione per formatori "Risultati della ricerca in sanità pubblica: processo editoriale e *open access*" rivolto agli IRCCS, agli IZS e altri enti di ricerca italiani.
- Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore, in particolare nell'ambito della 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. Partecipazione al meeting 2010 del *Mediterranean Editors and Translators* (MET).
- Attività di traduzione in italiano di linee guida e di altri documenti di rilievo nel settore dell'editoria scientifica, a cura di un gruppo ad hoc costituitosi presso il SAE. Tra essi, le Linee guida dell'*European Association of Science Editors* (EASE) per gli autori e i traduttori di articoli scientifici in lingua inglese.

- Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del Secondo concorso artistico letterario “Il volo di Pegaso” oltre alla pubblicazione del volume contenente tutti gli elaborati presentati al Concorso, il SAE ha collaborato all’allestimento di una mostra di tutti i lavori presentati a concorso.
- Collaborazione alla REI promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell’ambito del Gruppo di lavoro “Terminologia medica”) e al sistema informativo SIBIL (Sistema informativo per la Bioetica in Linea).
- Partecipazione ad attività di cooperazione internazionale Italia-Ecuador nell’ambito dell’accordo di collaborazione tecnico-scientifico ISS-IFA/Ecuador (nov. 2007-nov 2010) “Sviluppo di ricerche, attività di formazione, diffusione e consulenza sui temi di ambiente e salute”, con particolare riguardo alla produzione e diffusione *open access* di pubblicazioni scientifiche e rapporti tecnici.

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 *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), e per il sistema DOCLINE 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 del Servizio sanitario nazionale, università, istituti di ricerca, biblioteche e centri di documentazione;

- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*) <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 informato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.

Settore IV - Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni editate 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 2010 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN (10/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2009", 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 inoltro a eventuali referee. Tali fasi

sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2010 sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Programma per la ricerca sanitaria finalizzata 2009 del Ministero della Salute.

La Segreteria del Presidente ha curato inoltre le procedure relative a:

- Ministero della Salute - Programma CCM 2010 - presentazione delle relative “lettere d’intenti”;
- Bando progetti di ricerca ISS-Istituzioni USA.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l’UE, 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 della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all’espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive – attraverso l’idoneo sistema informatico – da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all’attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all’organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all’estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all’Istituto;

La Segreteria si è occupata, durante il corso del 2010, dell’organizzazione di eventi di rilevanza scientifica, politica e sociale quali:

- Convegno Internazionale dal titolo “*Emerging complexity in medicine: how to translate new scientific advancements into better patient care*”, svoltosi il 12 e 13 aprile 2010 presso l’Aula Pocchiarri dell’ISS e organizzato in collaborazione con l’AIFA, al quale

hanno partecipato illustri relatori di livello internazionale e personalità autorevoli in materia di sanità pubblica quali il Ministro della Salute, Prof. Ferruccio Fazio.

- Preparazione del volume 47 degli “Annali dell’Istituto Superiore di Sanità” dal titolo “*New challenges in translational medicine: how to translate new scientific advancements into better patient care*”, che raccoglie i contributi dei relatori al sopra citato convegno incentrato su un tema di grande attualità quale quello della necessità di un approccio più flessibile e integrato al processo di rinnovamento nello sviluppo dei farmaci, che dovrebbe essere maggiormente basato sulla centralità della persona tenuta sempre in debita considerazione l’importanza di precise regole scientifiche ampiamente condivise dalla comunità.
- Convegno in occasione della Giornata Mondiale dell’AIDS, tenutosi a Palazzo Chigi il 30 novembre 2010, alla presenza del Ministro della Salute, Prof. Ferruccio Fazio, del Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio, Dott. Gianni Letta, e al quale hanno partecipato autorevoli figure di livello scientifico internazionale, che hanno illustrato in maniera precisa e dettagliata i progressi raggiunti nella lotta all’HIV/AIDS attraverso la messa a punto di opportuni vaccini e l’utilizzo di campagne informative di prevenzione.

Nei primi mesi del 2010, in continuità con gli anni precedenti, la Segreteria della Presidenza ha fornito il necessario supporto segretariale al Servizio di Valutazione e Controllo Strategico dell’ISS previsto dall’art. 5 del Decreto Presidenziale del 24/1/2003 la cui attività e organizzazione era disciplinata del regolamento approvato con Decreto Presidenziale del 16/9/2004.

Il DL.vo 150/2009 ha istituito per il sistema di valutazione e misurazione delle performance un organismo centrale denominato Commissione Indipendente per la Valutazione, la trasparenza e l’integrità delle amministrazioni pubbliche (CIVIT) e lo stesso Decreto prevedeva che ogni amministrazione si dotasse di Organismo Indipendente Di Valutazione (OIV) in sostituzione dei servizi di controllo interni. In relazione a tali obblighi, per la parte concernente l’ISS, la Segreteria della Presidenza durante il 2010 ha collaborato per gli aspetti segretariali e relativi all’organizzazione delle riunioni dell’OIV, istituito con Decreto del Presidente dell’Istituto in data 10/5/2010. La Segreteria della Presidenza ha inoltre fornito ai componenti dell’OIV tutte le informazioni relative alle attività di loro competenza pervenute dalla CIVIT.

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.

Resoconto attività 2010

L’attività relativa all’anno 2010 è descritta di seguito:

– *Formazione*

L'Ufficio ha fornito il proprio sostegno metodologico e organizzativo ai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto per l'erogazione di 74 corsi con la partecipazione di 1.910 partecipanti e 51 convegni con circa 6.500 partecipanti. L'Ufficio ha collaborato alla progettazione erogazione e valutazione di corsi organizzati dal CNMR sulle tematiche dei farmaci orfani, del sospetto diagnostico e della specifica comunicazione efficace medico-paziente. Di concerto con il CNMR si stanno sviluppando manuali e materiali didattici su dette tematiche per poter formare quadri regionali all'applicazione nel proprio territorio di questi percorsi. Supporto metodologico è stato fornito alla ASL di Pordenone per percorsi di formazione sulla promozione della salute. Si sono organizzati due corsi residenziali con didattica PBL con il Centro dei Disturbi del comportamento alimentare della ASL 2 di Perugia sulla tematica della organizzazione di centri specialisti sul territorio nazionale. Con la Scuola Internazionale per l'Ambiente Sostenibile (SIASS) sono stati studiati interventi di formazione per gli MMG della Regione Toscana su tematiche ambientali. Si è collaborato, in regime di convenzione, con la Regione Sardegna per la prima fase del progetto di formazione dei formatori delle strutture sanitarie regionali (ASL, Az. Osp. ARPA, IZS). Nel corso del 2010 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. Si è concluso un percorso di formazione a distanza ad alta interattività inserito nel percorso biennale di un Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina interna, in collaborazione con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese.

– *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.

– *Attività internazionali*

Attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione e in via di sviluppo (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 MAE 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 (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 2010, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 15 comunicati stampa, e relativi *press release* riguardanti l'intera attività dell'Istituto dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 2.800 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS. Le Rassegna Stampa ha testimoniato circa 2.100 citazioni dell'Istituto di cui circa 600 sulle maggiori testate nazionali. I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che a i risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale per le alte competenze tecniche e scientifiche. Grazie ai risultati raggiunti negli anni 2008 e 2009 con la campagna dedicata al corretto uso degli antibiotici, l'Ufficio Stampa ha organizzato nel 2010 una nuova campagna di sensibilizzazione attraverso una diffusione capillare sul territorio nazionale. Sempre in concordanza con la Giornata Mondiale sull'uso corretto degli Antibiotici è stato aggiornato il sito www.antibioticoresponsabile.it con l'obiettivo di fornire uno strumento informativo sull'uso appropriato di questi farmaci. Il Ministero della Salute nel novembre 2010 ha approvato il progetto di ricerca di comunicazione "Sulle Ali di Pegaso, un progetto per spiegare le malattie rare". L'obiettivo del progetto si fonda sulla sensibilizzazione e informazione delle patologie rare con lo scopo di incentivare la solidarietà a questi gruppi di pazienti.

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 2 esplica in numeri l'attività svolta dall'ufficio stampa nell'anno 2010.

Tabella 2. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2010

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati stampa	15	
Cartelle stampa	6	
Interviste audio e video	345	
Agenzie Stampa nazionali	2865	
Rassegna stampa	29034	(articoli lavorati)
Primi Piani ISS	2097	(articoli sulle testate)
	588	(articoli sulle maggiori testate)
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
<i>Primo piano</i>	58	

Unità di bioetica

L'Unità di Bioetica ha fornito consulenze al Presidente e ai Dipartimenti dell'ISS.

Ha partecipato, come responsabile di un'unità operativa, al progetto "Revisione della nosografia degli stati vegetativi: applicazione di metodiche di analisi del comportamento a soggetti in coma e stato vegetativo".

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 esperto di bioetica, al progetto "BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure".

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).

Ha partecipato, come membro, alla Consulta tecnica permanente per i trapianti; alla Commissione nazionale per il programma di trapianto di rene incrociato; e alla Commissione per la definizione dei criteri di allocazione dei reni, operanti presso il CNT.

Ha partecipato, come membro, al Gruppo tecnico multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie (Decreto Ministeriale 18/11/2009).

Ha partecipato, con ruolo di membro, ai comitati etici di enti di ricerca nazionali, tra cui l'ISS, e di IRCCS.

Ha partecipato, come membro, al Gruppo interdipartimentale di oncologia dell'ISS.

Ha partecipato al Gruppo di lavoro sulle cellule staminali cordonali della Pontificia Accademia per la Vita, su designazione del Presidente della stessa Accademia.

Ha fornito, su mandato del Presidente dell'ISS, pareri ufficiali al CSS, al CNS, al CNT, al Ministero della Salute.

Ha avuto: la responsabilità della rubrica "Etica della Biologia" del periodico "Biologi Italiani"; il ruolo di membro dei comitati editoriali dei periodici "Clinical Trial Magnifier" e "Journal of Clinical Research and Bioethics"; il ruolo di membro dell'International Advisory Board del manuale "Reviewing clinical trials: A guide for ethics committee" (Clinical Trials Centre, University of Hong Kong; Association for the Accreditation of Human Research Projects Protection Programs, Washington DC).

L'Unità di Bioetica ha svolto attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

Nel corso del 2010 il responsabile dell'Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, tra cui articoli in: *American Journal of Bioethics Neuroscience*; *American Journal of Public Health*; *Blood Transfusion*; *Contemporary Clinical Trials*; *Internal and Emergency Medicine*; *International Journal of Environmental Research and Public Health*; *New England Journal of Medicine*; *Perspectives in Biology and Medicine*; *Social Science and Medicine*; *Transplantation Proceedings*. Ha così contribuito in modo rilevante all'IF cumulativo dell'ISS.

DIREZIONE GENERALE

Il Direttore Generale nel corso dell'anno 2010 ha svolto le funzioni proprie della sua carica, previste dal DPR 70/2001 e s.m.i. e, al fine di garantire il regolare funzionamento della struttura, ha dato attuazione ai numerosi provvedimenti deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'Ente.

La Direzione Generale ha perseguito altresì, in aggiunta agli obiettivi istituzionali propri dell'organo e previsti nello statuto dell'Ente, anche delle linee di attività che sono state individuate come prioritarie dall'attuale gestione, volte a favorire il benessere dei lavoratori e al tempo stesso il miglioramento dei processi e della qualità dei servizi.

Nell'intento di porre un'attenzione qualitativamente sempre più elevata e consapevole verso tutti gli elementi che concorrono a costituire il benessere e la sicurezza nell'ambiente di lavoro, e di favorire la tutela dei dipendenti che svolgono la propria attività nei laboratori di ricerca, la Direzione ha ritenuto fondamentale avviare una serie di attività mirate a determinare una crescente cultura della sicurezza intesa anche come conoscenza, come stile di comportamento e ad implementare il percorso già attivato negli anni precedenti.

Un fenomeno che ci si è trovati a fronteggiare e annoso in Istituto è quello delle aeree dispersioni nell'atmosfera indoor di composti chimici volatili.

Si manifestano infatti eventi di inquinamento da sostanze disperse dovuti probabilmente ad una manipolazione non corretta da parte degli operatori in fase di trattamento o di smaltimento delle sostanze utilizzate. Tali episodi generano situazioni di allarme con conseguenti limitazioni e interruzioni delle attività lavorative e preoccupazione da parte dei lavoratori.

È stata adottata dunque una misura precauzionale basilare quale l'adeguata informazione ai lavoratori con l'affissione nei laboratori, e in prossimità degli scarichi, di cartellonistica mirata a segnalare il divieto di disperdere in maniera incauta le sostanze utilizzate ai fini della ricerca, pur se ritenute innocue.

Tale misura ha determinato, per il solo anno 2010, una flessione delle segnalazioni per il campionamento dell'aria di sei volte inferiore rispetto al periodo di riferimento dell'anno precedente, ovvero una consistente diminuzione delle aeree dispersioni.

Parallelamente il Direttore Generale ha istituito una *task force* di esperti nel settore, tutti interni all'Ente, con la funzione di effettuare il monitoraggio e lo studio delle tipologie delle sostanze in questione. Il gruppo di studio ha avuto mandato di interpretare con fondatezza scientifica i risultati degli accertamenti pluriennali effettuati in Istituto tra il 1997 e il 2010 mediante oltre 450 campionamenti dell'atmosfera *indoor*. Gli esperti, sin dai primi accertamenti, hanno fornito alla Direzione Generale delle anticipazioni rassicuranti sulla non pericolosità delle sostanze in questione per i lavoratori dell'Istituto; nel corso dell'anno 2011 renderanno noti i risultati definitivi con apposita relazione dettagliata.

Parallelamente, attraverso gli interventi di manutenzione effettuati dalla neo costituita Unità di "Gestione Tecnica Patrimonio immobiliare e tutela della Sicurezza e della salute dei Lavoratori" (GTPSL), la Direzione ha potuto garantire azioni mirate al miglioramento della funzionalità degli impianti di scarico e della vetusta rete di tubature dell'Ente, l'igienizzazione e la disostruzione della rete fognaria, interventi di ordinaria amministrazione che, permettendo la corretta funzionalità degli scarichi, hanno contribuito alla riduzione del fenomeno.

Nell'ottobre del 2010 e nell'ambito delle iniziative volte al miglioramento della salute dei lavoratori di stretta competenza della Direzione, si è provveduto ad istituire un'altra commissione di esperti, utilizzando le professionalità e le specialità interne al nostro Istituto di

ricerca, quella sulla valutazione della eventuale presenza di radon all'interno dell'ISS. La missione della commissione consiste principalmente in due punti:

- nella valutazione dei livelli di concentrazione di radon negli edifici dell'ISS e degli eventuali rischi sanitari per il personale connessi all'esposizione a tali livelli;
- nel proporre soluzioni per il controllo dei livelli di concentrazione di radon e per l'eventuale riduzione di tali livelli in conformità con quanto previsto dalla normativa vigente.

Nel corso dell'anno 2011 la Direzione disporrà di informazioni e delle risultanze degli approfondimenti richiesti agli esperti competenti.

Particolare interesse per la Direzione Generale riveste un'attività dal carattere prettamente scientifico e di ricerca e che si distingue dalla consueta funzione gestionale e di controllo esercitata dall'organo. Tale è la Salute e Medicina di Genere, tematica affrontata in termini scientifici dal Dipartimento FARM dell'Istituto e in termini di impulso, stimolo alla ricerca nel settore e allo stesso tempo comunicazionali e informativi dalla Direzione Generale.

Il supporto fornito al progetto sulla medicina di genere, che il Dipartimento FARM conduce in collaborazione con il Ministero della Salute, è un indicatore dell'interesse della Direzione nei confronti della tematica e degli studi di genere.

Pertanto l'8 giugno 2010 la Direzione ha realizzato l'evento "La Salute della Donna" alla Camera dei Deputati, presso Palazzo Marini, che va ad iscriversi in un panorama sempre più attento alla discussione sulla medicina di genere, con nuove prospettive in ambito farmacologico e con molte ricadute sulla sanità pubblica.

La medicina di genere come strumento fondamentale di programmazione sanitaria e di grande impatto nelle politiche sociali, per il raggiungimento dell'obiettivo condiviso di equità, diritto alla salute e appropriatezza della cura.

L'iniziativa ha riportato un notevole successo e partecipazione da parte non solo degli operatori del settore ma anche del pubblico.

Nel corso dell'anno è stato poi pianificato un altro evento, il "Seminario nazionale Farmaci e Donne" da svolgersi il 20 gennaio 2011 presso l'ISS, dove l'attenzione al genere è focalizzata nel delicato settore della farmacologia.

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Nel corso del 2010 l'attività della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali è stata influenzata dall'emanazione di tre importanti provvedimenti normativi: due, il DL.vo 150/2009 (cd. Decreto Brunetta) e la L. 183/2010 (Collegato Lavoro) di carattere più strettamente amministrativo, l'altro, il DL 78/2010 convertito con L. 122/2010, di carattere economico-finanziario. La portata profondamente riformatrice e innovatrice di tali novelle ha comportato, per le tematiche affrontate, un sensibile incremento delle attività svolte dagli Uffici afferenti a questa Direzione in ragione della necessità di apportare gli opportuni adattamenti alle procedure esistenti nonché di introdurre nuove procedure.

Di particolare rilievo, inoltre, è stato il lavoro eseguito al fine di pervenire all'accordo integrativo sul trattamento accessorio, sottoscritto il 2 dicembre 2010, nonché alle ipotesi di accordo sindacale sugli articoli 8 e 15, sui Dirigenti e sul buono pasto.

Particolarmente significativa è stata, infine, l'attività volta all'adozione del nuovo Piano Triennale delle Assunzioni.

Di seguito sono relazionate le attività che gli uffici della Direzione delle Risorse Umane e degli Affari Generali hanno svolto nel corso dell'anno 2010.

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 descritte competenze, l'Ufficio Affari legali, nell'anno 2010, ha curato la predisposizione di memorie difensive per la tutela degli interessi di questa Amministrazione nei diversi contenziosi, provvedendo a mantenere stretti contatti con l'Avvocatura di Stato, quale Organo patrocinante, e con tutte le strutture e i soggetti di volta in volta interessati.

A titolo esemplificativo, l'attività difensiva e istruttoria ha avuto per oggetto:

- Pignoramenti presso terzi in confronto di dipendenti di ruolo e non ISS, in questo caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c.;
- Ricorsi gerarchici dipendenti ISS;
- Memorie difensive per ricorsi straordinari al Capo dello Stato c\ISS;
- Memorie difensive per ricorsi ordinari al Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) e al Consiglio di Stato;
- Procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c\ISS;
- Predisposizione di memorie difensive relative a ricorsi amministrativi proposti da società coinvolte nei procedimenti di bonifica di siti di interesse nazionale;
- Procedimenti innanzi alla Magistratura contabile e attivazione delle procedure volte al recupero del credito erariale, relazionando periodicamente alla stessa Corte;
- Sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex l.n. 990/69 e s.m.ei.

L'ufficio I Affari legali ha svolto, inoltre, un'importante e cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse e numerose questioni prospettate dalle diverse strutture tecniche e amministrative di questo Istituto.

L'Ufficio ha inoltre gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti e arbitraggi") effettuando, ove espressamente previsto, per effetto della vigente normativa:

- Pagamento spese legali per decreti ingiuntivi e per sentenze emesse;
- Pagamento onorari Avvocatura per patrocinio ISS.

Inoltre questo Ufficio ha fornito consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

Ufficio II. Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni – Ufficio del consegnatario

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 Contratti Collettivi Nazionali di Lavoro (CCNL) e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- Ufficio protocollo e archivio;
- Ufficio postale;
- sorveglianza e portinerie;
- Ufficio del consegnatario.

Relazioni con le Organizzazioni Sindacali

– Sedute Sindacali

Nel 2010 si sono svolte complessivamente 31 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:

- Contrattazione integrativa su:
 - Trattamento economico accessorio per l'anno 2010 del personale dei livelli dal I all'VIII;
 - Modalità di attuazione dell'ex art. 52 CCNL 1998-2001 "Mobilità tra profili a parità di livello";
 - Orientamenti e linee di indirizzo su "conto terzi" (art. 19 CCNL 7/4/2006 e art. 20 CCNL 13/5/2009);
 - Incremento del valore unitario del buono pasto (art. 21 CCNL 13/5/2009);
 - Abbreviazione dei passaggi di fascia stipendiale per ricercatori/tecnologi (art. 8 CCNL 22/4/2006, secondo biennio);
 - Trattamento economico accessorio della dirigenza amministrativa per gli anni 2009 e 2010;
 - Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/2/2002);
 - Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni economiche nel livello (art. 53 CCNL 21/2/2002).
- Temi di natura non contrattuale:
 - Programma di aggiornamento della valutazione dei rischi occupazionali dell'Istituto di cui agli art. 28 e seguenti del DL.vo 81/2008 e smi;
 - Articolazione dell'orario di lavoro – chiarimenti nella applicazione delle norme vigenti;
 - Consultazione sulle problematiche del precariato;
 - Informativa sul piano assunzioni;
 - Informativa sul riordino dell'Ente.

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.

– Accordi nazionali integrativi

Nel 2010 sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- Contratto integrativo sulla determinazione del trattamento accessorio anno 2008 del personale della dirigenza amministrativa (sottoscritto il 18/1/2010);
- Contratto integrativo sulla durata dei contratti del personale a tempo determinato dell'ISS (sottoscritto il 18/1/2010);
- Contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio – proroga disciplina anno 2009 (sottoscritto il 23/2/2010);
- Contratto integrativo: "Personale della dirigenza amministrativa dell'ISS. Graduazione delle funzioni dirigenziali" (sottoscritto il 6/7/2010);
- Contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio del personale dei livelli dal I all'VIII – anno 2010 (sottoscritto il 2/12/2010).

I contratti integrativi sono stati trasmessi, con relativi allegati, a:

- Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (ai sensi dell'art. 40bis, comma 5, del DL.vo 165/2001);
- Direttore settore informatico (ai sensi dell'art. 40bis, comma 4, del DL.vo 165/2001) per la pubblicazione sul sito istituzionale dell'ISS;

- 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.
- Ipotesi di Accordo Nazionale Integrativo

Nel 2010 sono state sottoscritte le ipotesi di accordo integrativo relative a:

- Ipotesi di contratto integrativo sulla “Riduzione dei tempi di permanenza nella fascia stipendiale – passaggi di fascia stipendiale” (art. 8 CCNL 7/4/2006, biennio economico 2004-2005 e art. 16 CCNL 13/5/2009), (sottoscritta il 6/10/2010);
- Ipotesi di contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio della dirigenza amministrativa dell'ISS, anni 2009 e 2010 (sottoscritta il 6/12/2010);
- Ipotesi di contratto integrativo in merito all'incremento del valore unitario del buono pasto (art. 21 CCNL 13/5/2009), (sottoscritta il 15/12/2010);
- Ipotesi di contratto integrativo su “Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX (art. 8 CCNL 7/4/2006 e art. 53 CCNL 21/2/2002)”, (sottoscritta il 20/12/2010);
- Ipotesi di contratto integrativo su “Progressioni di livello nei profili professionale del personale dei livelli IV-IX” (art. 8 CCNL 7/4/2006 e art. 54 CCNL 21/2/2002)”, (sottoscritta il 20/12/2010);
- Ipotesi di contratto integrativo su “Indennità per responsabilità contabile” (sottoscritta il 22/12/2010).

Le ipotesi di contratto integrativo sono state trasmesse a:

- Dirigenti amministrativi competenti sulle materie oggetto di trattativa;
- 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;
- Collegio dei Revisori con la relativa relazione illustrativa e tecnico-finanziaria;
- Dipartimento della Funzione Pubblica e al Dipartimento della Ragioneria dello Stato (ai sensi dell'art. 40bis, comma 2, 165/2001), con il parere del Collegio dei Revisori e la relazione illustrativa e tecnico-finanziaria.

Ufficio Protocollo e Archivio

Al fine di potenziare e riordinare l'attività del protocollo generale, nel 2010 è stata attuata una prima fase di riorganizzazione dell'attività di protocollo generale, caratterizzata dalla assegnazione di nuove unità di personale e dalla separazione tra le attività a contatto con l'utenza e le attività di ufficio.

Tale fase ha comportato lo spostamento dello sportello di ricezione e smistamento della corrispondenza e la creazione di spazi separati per le attività relative alla gestione dei flussi documentali in entrata e in uscita dall'Istituto.

Esaurita la fase di addestramento delle nuove unità assegnate e verificate le condizioni operative e le criticità emerse dalla attuale organizzazione del lavoro, è stata ricostruita la localizzazione unica dell'ufficio protocollo, pur mantenendo uno sportello dedicato agli organi di vertice presso l'Edificio 1.

Quale seconda fase della attività di riorganizzazione è prevista la revisione delle procedure in atto, alcune delle quali sono caratterizzate da duplicazione di attività o da assegnazione al protocollo di funzioni proprie delle segreterie di laboratorio.

Si intende in primo luogo intervenire sulla posta in uscita permettendo la protocollazione decentrata presso i settori che producono il documento e che già attualmente compiono tutte le operazioni materiali che vengono poi riprodotte dall'addetto al protocollo. Si realizzerebbe in tal modo un decentramento analogo a quanto avviene per la gestione delle presenze e degli ordini ma basato su programmi già in uso per i dipartimenti, alcuni dei quali gestiscono già un proprio protocollo con lo stesso sistema informatico in uso presso il protocollo generale.

Si intende quindi realizzare:

- l'alleggerimento del lavoro del protocollo generale;
- il protocollo immediato senza trasferimento materiale delle carte, e senza dover aspettare il ritorno della minuta;
- l'unicità della fase di protocollazione con le altre fasi procedurali di cui il documento fa parte. Il settore che ha elaborato il documento ha sicuramente maggior competenza dell'addetto al protocollo sul contenuto e le finalità del documento stesso e questo fa sì che la fase dell'associazione del documento all'immagine scansionata, vitale per l'archiviazione, sia più precisa e consapevole.

Al protocollo spetterebbe il controllo sulla continuità della numerazione e la stampa del libro giornale.

Nell'anno 2010 è stata, inoltre, approntata la casella di posta elettronica certificata (PEC) dell'Istituto. I messaggi ricevuti all'indirizzo PEC dell'ISS vengono inoltrati all'Ufficio Centrale di Protocollo per l'assegnazione alle strutture pertinenti.

Dal 29 aprile, data di attivazione della casella di posta, al 31 dicembre 2010 sono pervenuti 226 messaggi di posta elettronica.

Nello specifico, l'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale svolge i seguenti compiti:

- Ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS in totale, nel 2010 sono stati protocollati 24.466 documenti in entrata e 30.332 documenti in uscita;
- 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 2010 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 2010 sono stati accettati 1.679 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 1.981 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio postale, indirizzati al personale tecnico-amministrativo dell'Istituto.

– 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 2010 sono state protocollate 15.913 fatture).

– Affissione all'Albo dell'ISS

Nell'anno 2010 sono state effettuate complessivamente 80 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: 27 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; 11 concernenti bandi di selezioni pubbliche del personale; 13 concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS; 16 concernenti bandi di gare di appalto; tre concernenti l'elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS e dieci di vario oggetto.

I documenti affissi all'Albo, consultabili in formato cartaceo presso la Portineria Centrale vengono altresì caricati in formato pdf su uno spazio apposito creato in intranet per rendere possibile la consultazione online da parte di 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 2010 su tale articolo sono stati stanziati € 100.000,00 e, sullo stesso capitolo, sono state sostenute le seguenti spese:

La maggiore spesa sostenuta è stata fronteggiata con l'utilizzo di somme residue accantonate sulle macchine affrancatrici di proprietà dell'ISS.

Ufficio del consegnatario

L'Ufficio del consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni mobili e immobili destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto.

In particolare, l'attività svolta nel 2010 ha comportato:

- 276 autorizzazioni per uscita di materiale;
- 3.572 cespiti inventariati (di cui 1.519 di 1^a categoria, 445 di 3^a categoria, 65 di 9^a categoria e 1.543 di 2^a categoria);
- 1.370 cespiti alienati (di cui 927 di 1^a categoria e 443 di 3^a categoria);
- 4.150 variazione cespiti.

Il Consegretario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS. Nel 2010 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- prodotti chimici;
- bombole, azoto liquido e ghiaccio secco (933 bombole prelevate);
- prodotti tecnici;
- cancelleria e stampati.

Gli acquisti del materiale monouso, vetreria e vario dal primo gennaio 2010 sono gestiti direttamente dai vari Dipartimenti e Centri nazionali, sulla base dei relativi contratti di somministrazione.

Dal Consegretario 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 2010 si è registrato il seguente flusso: 4.720 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, 78 documenti di materiali radioattivi e 1.800 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 2010 sono state utilizzate 21 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 4.392 turni (di cui 92 festivi).

Servizio di Sorveglianza Notturna

La reinternalizzazione del servizio di sorveglianza notturna è stata avviata il primo luglio 2009 nell'ottica del contenimento delle spese di bilancio.

Con accordo integrativo sul trattamento accessorio del 2 dicembre 2010 sono state confermate 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 2,30, di tutto il comprensorio, gli edifici e i piani dell'Istituto.

Al 31 dicembre 2010 risultano assegnate al servizio di sorveglianza notturna nove unità di personale. Dalla data di avvio del servizio sono stati assegnati, complessivamente, 1.577 turni.

Ufficio III. Trattamento giuridico del personale – Ufficio matricola, Gestione del contenzioso del lavoro e Provvedimenti disciplinari

In merito all'attività svolta dall'Ufficio III RU si è proceduto ad una ricognizione riguardante sia lo stato delle pratiche attinenti ai molteplici settori di competenza della struttura, sia la situazione del personale alla stessa assegnato, al fine di poter acquisire conoscenza delle modalità operative adottate, delle problematiche di maggiore rilevanza, delle esigenze della struttura medesima onde poterne, eventualmente, migliorare l'operatività e il rendimento.

Contestualmente si è provveduto ad assicurare la continuità dei procedimenti in corso nei diversi settori.

Si segnala in particolare che, alla luce della ricognizione effettuata, è stata rilevata la necessità, tenuto conto delle molteplici innovazioni normative intervenute in materia di trattamento giuridico del personale, di un aggiornamento della modulistica utilizzata per le diverse richieste avanzate dal personale dell'Ente.

In tal senso, si è avviata un'opera di revisione di detta modulistica atta a consentire anche più agevoli i rapporti con l'utenza.

Più in generale, si è avviata anche un'opera di coordinamento interno al fine di unificare le modalità operative del personale addetto allo svolgimento di analoghe attività.

Si fa riferimento in particolare al personale, più direttamente in contatto con l'utenza, incaricato di seguire le procedure riguardanti la presenza in servizio dei dipendenti dell'Ente, in relazione anche alla fruizione di ferie, aspettative a vario titolo, permessi, congedi parentali e altri benefici.

Ciò posto in via generale, per quanto riguarda più specificamente l'attività svolta nell'ambito dei settori in cui è articolato l'Ufficio III, si segnala quanto segue:

- *Settore I – Posizione giuridica del personale*
Sono state seguite procedure e adottati provvedimenti riguardanti: comandi, trasferimenti, distacchi, aspettative, permessi studio (150 ore), concessione part-time, autorizzazioni/comunicazioni incarichi esterni, segnalazioni anagrafe prestazioni, infortuni in itinere con richiesta di risarcimento, rilascio di passaporti di servizio, conferimento incarichi di direzione di strutture scientifiche dell'Ente (Dipartimenti, Centri, Reparti), conferme e inquadramenti in ruolo.
- *Settore II – Presenze del Personale*
Sono state seguite procedure e adottati provvedimenti riguardanti: aspettative (a vario titolo), congedi parentali, astensione obbligatoria maternità, decurtazioni economiche corrispondenti a minore orario effettuato, richiesta visite fiscali, applicazione L. 104/1992.
- *Ufficio matricola*
Sono state seguite procedure e adottati provvedimenti riguardanti: rilascio tessere e badges, pubblicazione del bollettino ufficiale, gestione dei fascicoli relativi al personale dell'Ente, rilascio certificati e copie, gestione dei buoni pasto, predisposizione del ruolo di anzianità. L'ufficio matricola, in virtù delle disposizioni impartite al personale addetto, ha avviato un'opera di riorganizzazione della tenuta dei fascicoli personali con particolare attenzione ai documenti sensibili al fine di assicurarne la corretta tenuta nel rispetto delle norme a tutela della privacy.
- *Ufficio contenzioso del lavoro e procedimenti disciplinari*
Sono state predisposte memorie riguardanti contenziosi innanzi al giudice del lavoro, seguite procedure di conciliazione, effettuate relazioni riguardanti procedure contenziose attivate nell'ambito dei processi di stabilizzazione avviati dall'Ente.

È stato inoltre attivato e concluso nei confronti di dipendente di questo Istituto un procedimento disciplinare di particolare complessità e delicatezza.

Tanto premesso, si conclude facendo presente che l'espletamento dei suindicati procedimenti, ha richiesto notevole impegno soprattutto in considerazione della necessità di condurre un aggiornamento costante alla luce degli interventi normativi che hanno innovato molteplici aspetti della disciplina del pubblico impiego aventi impatto sull'applicazione degli istituti coinvolti.

Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e di quiescenza

L'anno 2010 è stato caratterizzato da una serie di manovre imposte dalle novelle normative, quali il DL.vo 150/2009 che ha spiegato i suoi effetti a partire dal 2010, e il DL 78/2010, convertito con legge n. 122 del medesimo anno, che hanno richiesto, oltre allo studio, un adattamento delle procedure correnti, tali da determinare un aggravamento dei carichi di lavoro.

In particolare sono da registrare le disposizioni della c.d. legge "Brunetta" (DL.vo 150/2009) che ha imposto criteri di valutazione della performance lavorativa basati sulla premialità e la trasparenza nelle valutazioni stesse. Queste disposizioni non hanno ancora spiegato appieno i propri effetti, ma hanno comunque imposto una attenta rilettura delle prassi seguite dall'Ufficio e degli atti posti in essere, con una continua rielaborazione degli importi da destinare ai fondi per il trattamento accessorio e alle singole indennità. Si segnalano al riguardo la pubblicazione sul sito Internet dell'ISS dei dati stipendiali dei dirigenti e dei loro Curricula Vitae la revisione del salario accessorio per adeguarlo ai nuovi criteri della contrattazione integrativa.

Anche la manovra estiva (DL n. 78/2010, convertito con legge 122/2010) ha portato una serie di vincoli finanziari, in parte immediati e in parte a decorrere dal 2011, tali da imporre una serie di azioni per dare attuazione al dettato normativo in materia di trattamento economico dei dipendenti, di trattamento degli organi collegiali e di trattamento pensionistico e previdenziale.

Sotto il profilo dei successi operativi è invece doveroso annotare l'introduzione del cedolino elettronico che, utilizzando la procedura del Service SPT (Service Personale Tesoro) del Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF), ha consentito una diminuzione del giro documentale e una puntuale informazione per tutti i dipendenti.

Il trattamento economico fondamentale, d'altro canto, ha compiuto un sostanziale progresso in termini di efficienza e qualità con una più pervasiva informatizzazione delle procedure, che hanno visto l'impiego del file e-misti e lo sviluppo delle relative applicazioni, e con la trasmissione alla banca del file telematico per i pagamenti.

In tale quadro si è completato anche lo studio per giungere all'unificazione dei pagamenti del trattamento accessorio con quelli relativi al trattamento fondamentale, c.d. progetto cedolino unico, che oltre ad apportare una evidente semplificazione operativa, comporta anche un significativo progresso nella possibilità di previsione della spesa e di monitoraggio delle specifiche indennità accessorie. Tale modalità organizzativa è stata attivata a decorrere dal primo gennaio 2011.

L'approvazione, con un largo ritardo, della contrattazione nazionale per il personale dirigente, inoltre, per quanto limitata nei destinatari, ha reso poi necessario un pronto adeguamento dei trattamenti e la riliquidazione del personale cessato (visto che il periodo di riferimento è relativo agli anni 2006-2009), processo che non può ritenersi completato in attesa dell'approvazione della relativa contrattazione integrativa, utile anche a dare definitivo suggello a quel percorso di revisione delle graduazioni degli uffici dirigenziali di seconda fascia, giunto al termine nel corso dell'anno.

Nel settore del trattamento di previdenza e quiescenza bisogna osservare che le norme restrittive via via introdotte hanno favorito l'esodo volontario di numerosi dipendenti che hanno

imposto un grande carico di lavoro, anche per l'interpretazione e l'aggiornamento delle procedure operative e per la ricostruzione delle situazioni personali dei numerosi dipendenti interessati.

Nel settore del trattamento di missione, degli organi collegiali e delle gestioni complementari, sono da registrare le innovazioni per i compensi delle verifiche e ispezioni, conseguenti alla convenzione stipulata dall'ISS con Accredia, che ha modificato anche le procedure operative dell'Ufficio e la soppressione del Servizio di valutazione e controllo strategico sostituito dalla costituzione dell'Organismo indipendente di valutazione (OIV), in applicazione del citato DL.vo 150/2009, che ha modificato il quadro degli organi collegiali dell'Istituto imponendo anche la revisione dei compensi agli stessi spettanti in attuazione del citato DL 78/2010. Di sicuro effetto è stata anche l'abolizione della diaria per le missioni all'estero (a partire dal primo giugno 2010, per effetto sempre del DL 78/2010) per la quale però, si è ancora in attesa del previsto decreto interministeriale che definisca una disciplina sostitutiva.

Per completare il quadro, si ribadisce che l'attuale modalità liquidazione del trattamento economico (fondamentale e accessorio) del personale a tempo determinato gravante sui progetti, non appare caratterizzato da efficienza e speditezza, per cui si auspica, non essendo stata accolta la proposta più volte avanzata di accorpate tali gestioni con un unico capitolo di spesa, che venga modificata almeno l'organizzazione, attribuendo la responsabilità di emettere i mandati all'ufficio competente a curare l'accensione e la conclusione delle relative partite finanziarie.

Si riportano in forma tabellare i risultati ottenuti nel 2010 (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati ottenuti dall'Ufficio IV nel 2010

Trattamento economico fondamentale								
<i>Dipendenti gestiti</i>	<i>N. mandati pagamento</i>	<i>Decreti emanati</i>	<i>Operazioni di revisione stipendi</i>					
1.972	278	642	5.822					
Dipendenti a tempo determinato su progetto								
<i>N. dipendenti interessati</i>		<i>N. mandati pagamento trattamento stipendiale</i>						
215		1.178						
Trattamento economico accessorio								
<i>Cap.</i>	<i>Descrizione</i>		<i>Mandati</i>					
102	Personale dirigente di I fascia		2					
108	Personale dirigente di II fascia		2					
106	Personale di ruolo IV-IX livello		104					
109	Personale di ruolo I-III livello		30					
118	Personale a tempo determinato		200					
112	Equo premio		1					
509	Incentivi per la progettazione Legge 109/1994		1					
vari	Personale assunto su progetto		416					
vari	IRAP Personale assunto su progetto		240					
vari	INPDAP Personale assunto su progetto		240					
143	Centro Nazionale Sangue		52					
141	Centro Nazionale Trapianti		52					
Trattamento di previdenza e quiescenza								
<i>Proiezioni pensione</i>	<i>Decreti cessazione servizio</i>	<i>Decreti permanenza servizio</i>	<i>Progetti pensione</i>	<i>Progetti TFS</i>	<i>Riliquidazione pensioni e TFS</i>	<i>Comuni c. Centro impiego</i>	<i>Riscatti B.U.</i>	<i>Riscatti e ricongiunzioni</i>
218	58	9	75	61	13	59	32	123

segue

continua

Trattamento missioni e organismi ausiliari		
Capitolo	Descrizione	Mandati
104	Missioni per servizio	54
156	Missioni per ispezioni OVA	75
156	*Compensi per ispezioni OVA	52
157	Compensi per ispezioni marchio CE	11
122	Organi collegiali istituzionali	57
153	Commissioni di concorso e Comitati	128
103	IRAP	29
110	Oneri previdenziali INPDAP	23
161	Interventi assistenziali	3
169	INAIL	1

*Sono compresi tutti i pagamenti relativi al capitolo 156 ossia: Agenzia Viaggi, convenzioni Enti (IZS Piemonte e ARPA Fvg), compensi e rimborsi spese per prestazioni occasionali e liberi professionisti.

Gestioni complementari				
Tipo Emolumenti		Mandati IRAP	Mandati Oneri previdenziali	
Fondamentali		38	conglobati con dati stipendiali	
Accessori		54	44	
Convenzioni	Operazioni con Società finanziarie	Operazioni con INPDAP	Aggiornamento ritenute sindacali	Aggiornamento dati bancari
10	33	40	169	227
Comandi gestiti	Cause di servizio	Relazioni presentate		Verifiche costi
141	1	10		95
Capitolo	Tipologia personale	Unità	Mandati pagamento	
141	Co.Co.Co. e Autonomi	4	39	

Per completezza si riportano anche i dati relativi al raggiungimento degli obiettivi 2010 da parte dell'Ufficio medesimo:

- Obiettivo 1.1 (consolidamento dei risultati conseguiti nell'anno precedente): la razionalizzazione delle procedure si è completata con la messa a punto di modelli standard per le cessazioni dal servizio, modelli che sono pronti ad essere trattati telematicamente per l'acquisizione sul sistema di anagrafe informatizzata del personale; il collegamento telematico con l'ufficio matricola, però, esula dalle disponibilità dell'Ufficio scrivente e il servizio informatico non ha completato lo sviluppo del relativo programma;
- Obiettivo 1.2 (studio dei procedimenti amministrativi afferenti all'Ufficio con individuazione delle varie fasi e dei termini di conclusione): l'analisi è stata completata e sintetizzata in una apposita tabella;
- Obiettivo 1.3 (Studio preliminare del sistema di valutazione introdotto dal DL.vo 150/2009, in relazione alle direttive della Funzione Pubblica): lo studio, avente carattere prototipale, è iniziato e proseguito sulla base delle funzioni attribuite all'Ufficio, ma le direttive del CIVIT e la costituzione dell'OIV, rendono il lavoro da rivedere non appena pervenute più precise indicazioni;

- Obiettivo 1.4 (Analisi delle modifiche relative alla gestione del personale introdotte dal DL.vo n. 150/2009 e conseguente adeguamento delle procedure relative): l'analisi ha evidenziato che le modifiche di maggior impatto si sono avute in materia di contrattazione decentrata e di trattamento accessorio, nonché in materia di trasparenza e di rendicontazione delle performance, principi che sono stati prontamente recepiti con la modifica delle procedure di competenza;
- Obiettivo 1.5 (Consolidamento delle procedure secondo principi di efficienza, razionalità ed economicità): in attuazione di detto obiettivo ci si era proposti di avviare una gestione unica delle competenze sia del trattamento fondamentale e sia del trattamento accessorio, mediante il service SPT. Orbene, dopo la dematerializzazione del cedolino e l'invio telematico alla banca degli emolumenti, è stata messa a punto una acquisizione informatica dei dati anche per il salario accessorio, che sarà applicata a partire dal primo gennaio 2011 a tutto il personale.

Ufficio V. Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane

Nel corso dell'anno 2010, l'Ufficio V – Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane, non avendo ricevuto alcuna assegnazione economica sul Capitolo di bilancio 123, ha portato a termine corsi di formazione approvati e impegnati con risorse finanziarie dell'anno 2009.

Durante questo anno, si è portato a termine un percorso formativo avviato nell'anno 2009, sono stati attuati tre incontri formativi organizzati dall'*Academy Johnson & Johnson Medical*, in collaborazione con la Direzione Generale e l'Ufficio Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane.

I suddetti corsi, ognuno destinato ad un diverso target di fruitori, si sono svolti presso la sede della *Johnson & Johnson Medical Spa*, sede di Pratica di Mare.

Il primo corso (durata due giorni) affrontava la seguente tematica "I sistemi di programmazione e controllo in ambito pubblico: Ruolo del Budget", è stato rivolto esclusivamente al personale amministrativo di questo Istituto.

Hanno partecipato 30 persone collaborando attivamente alla costruzione di un budget sotto la super visione dei docenti.

Il secondo corso (durata un giorno) dal titolo "La comunicazione efficace e la gestione delle relazioni", è stato rivolto ai dipendenti amministrativi e tecnici nella cui attività lavorativa l'aspetto comunicazionale, sia in termini di comunicazione in pubblico che in termini di gestione di team di collaboratori, è rilevante.

Hanno partecipato 18 persone, ogni partecipante ha presentato una slide concernente la presentazione individuale rivolta alla propria attività lavorativa o su un tema a scelta del partecipante.

Il corso è stato nell'anno replicato e hanno partecipato 20 dipendenti di questo Istituto.

All'avviso di questo Ufficio, l'iniziativa di effettuare corsi presso l'*Academy Johnson & Johnson Medical*, che peraltro sono stati tenuti a titolo gratuito, è risultata molto proficua soddisfacendo le esigenze di una formazione specifica rivolta ad un elevato numero di personale di questo Istituto.

Si sottolinea, inoltre che ai predetti corsi si è assistita ad una proficua interazione fra personale appartenenti ad aree diverse, in quanto ognuno ha potuto illustrare in aula le proprie esperienze lavorative confrontandole con quelle degli altri colleghi.

Dall'esame del report sintetico, si rileva che per il primo corso il 57% dei partecipanti ha considerato l'argomento interessante ai fini delle competenze richieste dal proprio ruolo lavorativo e il 71% ha ritenuto ottimi i metodi didattici utilizzati come simulazioni, casi e teoria.

Nella sua globalità l'evento formativo ha riportato un punteggio di 8/10.

Il corso dal titolo “La comunicazione efficace e la gestione delle relazioni”, è stato ritenuto dal 94% dei partecipanti molto efficace ai fini delle proprie competenze lavorative e il 90% dei discenti ha ritenuto ottimi i metodi didattici utilizzati.

Nella sua globalità è stato l’evento formativo che ha riscontrato maggior interesse da parte dei discenti, riportando un punteggio di 9/10.

Infine per quanto riguarda la replica del corso precedente, è stata ritenuta molto efficace ai fini delle proprie competenze lavorative dall’84% dei partecipanti e il 79% dei discenti ha ritenuto ottimi i metodi didattici utilizzati.

Nella sua globalità l’evento formativo ha riportato un punteggio di 8,6/10.

Invece, per quanto riguarda la formazione specifica, su tematiche di interesse interdipartimentale, per le quali sono pervenute numerose richieste, è stato organizzato un corso, di concerto sia con il Dipartimento SPVSA sia con il CRIVIB, utilizzando docenti interni sul seguente argomento: “Valutatori di sistemi di gestione per la qualità”.

Il corso ha coinvolto 16 dipendenti appartenenti al Dipartimento SPVSA e CRIVIB.

Per questo tipo di corso, 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 e 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.

Durante l’anno si sono svolti tre corsi a catalogo verso società o enti, il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore, hanno partecipato tre dipendenti.

Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio

Per quanto concerne i concorsi e assunzioni a tempo indeterminato

– Concorsi pubblici

Nel corso dell’anno sono stati banditi n. 2 concorsi per il profilo di Dirigente II fascia per un totale di n. 3 unità, in quanto questo Istituto, ai sensi dell’art. 35 comma 4 del D.Lgs 30.3.2001 n. 165, è stato autorizzato a bandire detti concorsi, con DPCM 26.10.2009.

Per quanto concerne il concorso ad 1 posto è stata approvata la graduatoria di merito, mentre per il concorso a 2 posti sono state espletate le prove scritte.

Inoltre nel corso del primo semestre 2010 si è concluso il concorso pubblico a Primo ricercatore il cui bando è stato pubblicato nella gazzetta ufficiale n. 38 del 19.5.2008 e sono stati assunti i due vincitori.

– Concorsi riservati

Per quanto concerne le selezioni riservate, per titoli, ai sensi dell’art. 15 comma 6 del CCCN 7.4.2006 si è proceduto all’assunzione di 3 vincitori della selezione a Primo ricercatore. Mentre per quanto concerne la selezione a 22 unità di Dirigente di ricerca si è approvata una nuova graduatoria di merito a seguito di ricorsi in atto. In riferimento alle selezioni riservate questo Ufficio ha curato la procedura relativa alle istanze di accesso alla

documentazione, ai sensi della legge n. 241/90 di alcuni candidati e ha fornito chiarimenti e documentazione all'ufficio competente riguardo ai ricorsi pervenuti.

– *Stabilizzazione*

Con deliberazione n.5/A, allegata al verbale n. 89 del 11 giugno 2009 il Consiglio di Amministrazione del predetto Istituto, in applicazione dell'art.1 commi 519 e 643 della ripetuta legge n. 296/2006 ha approvato, per l'anno 2009, l'assunzione di 59 unità di personale e con D.P.C.M. 26 novembre 2009, registrato alla Corte dei conti l'8 marzo 2010, registro 2., foglio n. 246 l'ISS è stato autorizzato ad assumere detto personale.

In data 21.4.2010 il personale in questione è stato assunto.

– *Tematica Disabili - Legge n. 68/99*

In data 14 giugno 2010 è pervenuta una nota della Provincia di Roma, con la quale la Provincia stessa ha trasmesso l'elenco delle 5 unità che l'Istituto doveva assumere ai sensi della legge n. 68/99, previo superamento di una prova di idoneità, prevista dalla normativa in questione, con il profilo di operatore tecnico.

L'assunzione delle suddette unità rientra nel piano di assunzioni del personale disabile stabilito nella convenzione del 6 maggio 2008 stipulata tra l'ISS e la Provincia di Roma.

Ai fini di poter dare applicazione a quanto stabilito dalla Provincia stessa nella nota suddetta è stato necessario individuare le modalità di svolgimento della prova selettiva tendente ad accertare l'idoneità a svolgere le mansioni relative al profilo di Operatore tecnico, alla quale dovevano essere sottoposti gli interessati. La materia in questione è stata sottoposta al Consiglio di Amministrazione del 7 luglio 2010.

Il predetto Consiglio ha stabilito l'oggetto della prova d'esame, e nominata la commissione esaminatrice con decreto del Direttore generale, in data 6 ottobre 2010 le predette 5 unità hanno sostenuto la prova in questione e sono risultati idonei.

Con decreto del Direttore della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali sono stati dichiarati idonei a svolgere le mansioni del profilo di Operatore tecnico – VII livello e in data 16 dicembre 2010, dopo aver ricevuto dalla parte delle ASL competenti, la documentazione necessaria, sono state assunte 4 unità, mentre per quanto concerne la 5° siamo in attesa di detta certificazione.

Per quanto concerne la materia in questione il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 21 dicembre 2010 ha deliberato le modalità di espletamento di un concorso riservato ai disabili, per 3 unità con il profilo di Operatore tecnico e quindi questo ufficio provvederà all'indizione del medesimo appena sarà trasmessa dall'ufficio competente la delibera in questione.

– *Contratti a tempo determinato*

Nel corso del 2010 sono state bandite n. 30 selezioni per l'assunzioni di personale con contratto a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca (Ricercatore, Tecnologo, Collaboratore Tecnico Enti di Ricerca e Operatore tecnico) e una riapertura termini a seguito di modifica del bando della selezione per il profilo di Dirigente tecnologo CNAIDS. Sono state, inoltre, espletate n. 34 selezioni, bandite nell'anno precedente, e si è provveduto all'assunzione di n. 36 unità di personale.

Il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 29.11.2010 ha deliberato l'indizione selezioni per le assunzioni di personale con contratto a tempo determinato gravanti sui progetti di ricerca per i vari profili dell'Istituto. In particolare n. 1 selezione per il profilo di Tecnologo – III livello, n. 6 selezioni per il profilo di CTER, n.1 selezione per il profilo di Funzionario di Amministrazione, n. 16 per il profilo di Ricercatore e n. 2 per il profilo di Operatore tecnico.

Per quanto concerne le medesime si è proceduto all'invio del bando per la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle selezioni a Collaboratore Tecnico Enti di Ricerca (CTER) e a Tecnologo e sono stati predisposti i bandi per i profili di Ricercatore, Funzionario di Amministrazione. Per il profilo di Operatore tecnico si sta predisponendo il relativo bando.

Il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 21 dicembre 2010 ha deliberato altre 11 selezioni per il profilo di Ricercatore, n. 2 a Tecnologo e n. 2 (per complessive 4 unità) per il profilo di CTER che saranno bandite all'inizio del prossimo anno.

In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia, si è provveduto al rinnovo di n. 178 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto.

Sono stati inoltre prolungati i contratti dei vincitori delle selezioni per l'assunzione di complessive n. 117 unità di personale a tempo determinato fino al 30.4.2011.

Si è proceduto altresì alla chiamata di n. idonei dei quali, dopo numerosi decreti di sostituzione si è proceduto all'assunzione di n. 15 idonei e siamo in attesa della presentazione dei documenti di un idonea per procedere alla relativa assunzione.

Per quanto concerne la chiamata di idonei del concorso a Tecnologo e a Ricercatore – Macroarea Sanità pubblica non è stato possibile procedere all'assunzione dei relativi idonei a causa di contenzioso in atto.

Dopo deliberazioni da parte del Consiglio di amministrazione nella seduta del 19.4.2010, si è proceduto alla prosecuzione fino al 30.12.2010 dei n. 89 contratti per i dipendenti in possesso dei requisiti di stabilizzazione e dopo la deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 21.12.2010 si è provveduto alla prosecuzione di n. 88 contratti dei dipendenti in questione fino al 31.12.2011.

– *Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio*

Nel corso dell'anno 2010 sono state assegnate n.26 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, n.47 borse di studio, assegnate negli anni 2006, 2007 e 2008, 2009 essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

– *Varie*

Tra le altre attività svolte da questo Ufficio è il caso di segnalare la predisposizione (marzo 2010) del Supplemento Straordinario al Bollettino Ufficiale nel quale sono state pubblicate le graduatorie di merito di concorsi pubblici, selezioni riservate, selezioni pubbliche a tempo determinato, graduatorie di stabilizzazione, rinnovi e borse di studio i cui provvedimenti sono stati firmati entro il 31.12.2009. Tale procedura ha comportato un impegno discretamente gravoso in quanto detto bollettino consta di cinque volumi. Questa procedura è stata modificata dal DP 25 marzo 2010 che ha istituito il Bollettino Ufficiale dell'Istituto che verrà curato da altro ufficio.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

Nel corso del 2010, ferma restando la generale attività di coordinamento della Direzione Centrale scrivente, è proseguita la gestione di tutte le attività svolte, *ratione materiae*, dai competenti Uffici delle Strutture tecnico-amministrative dell'Istituto afferenti a questa Direzione Centrale, in conformità con quanto previsto dall'art. 24 del Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti

dell'Istituto Superiore di Sanità, emanato con Decreto del Presidente dell'Istituto medesimo in data 24 gennaio 2003.

Nel corso del 2010, in un'ottica di visione globale della gestione dell'Istituto intesa come uno degli strumenti necessari per il raggiungimento degli obiettivi dell'Ente, anche a seguito delle profonde e significative innovazioni introdotte da provvedimenti legislativi entrati in vigore nel suddetto anno di riferimento che hanno comportato una serie di problematiche applicative di non poco conto, si è ritenuto opportuno continuare l'attività formativa del personale impiegato presso i CRA attraverso anche la stesura di appositi manuali di procedura in modo tale da assicurare, con l'ausilio di un sistema informatico collegato e controllato, il raggiungimento di elevati standard operativi attraverso i necessari criteri di efficacia ed efficienza a cui deve essere improntata l'azione amministrativa.

Si rappresenta, altresì, che l'attività degli Uffici delle Strutture tecnico-amministrative dell'Istituto afferenti a questa Direzione Centrale è individuata e delimitata dagli adempimenti prescritti in via ordinaria dalla normativa vigente e che anche nel corso del 2010 sono stati rispettati tutti i termini previsti dalla legge e il raggiungimento degli obiettivi prefissati. A tale proposito, si fa presente che i suddetti Uffici, oltre ai suddetti obiettivi istituzionali regolamentati dalla legge, hanno pienamente conformato la propria attività agli indirizzi e ai programmi annuali e pluriennali stabiliti dal Presidente e dal Consiglio di Amministrazione, nonché alle direttive e disposizioni generali e particolari emanate dal Direttore Generale e dal Direttore della scrivente Direzione Centrale.

Tutto ciò premesso, si procede di seguito a riportare in maniera dettagliata le attività svolte nel 2010 dalle strutture afferenti alla scrivente Direzione.

Ufficio I. Contabilità e bilancio, servizi a terzi

Per quanto concerne l'Ufficio I R.E., Contabilità e bilancio, Servizi a terzi, si fa presente che nel corso dell'esercizio finanziario 2010, 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 (aprile, luglio, novembre) e che nel corso di tali verifiche è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati. Con la collaborazione dell'Istituto Tesoriere Banca della Marche, è stato attivato, nel corso dell'anno in esame, l'uso di carta di credito e di bancomat, finalizzati entrambi alla semplificazione di acquisti online svolti tra i Dipartimenti e Centri, gestiti contabilmente tramite l'Ufficio Cassa. L'innovazione in parola è stata avviata anche per consentire il rispetto dei principi normativi relativi alla tracciabilità dei flussi finanziari, nel caso di specie di esigua entità, in conformità con quanto previsto dalla L. 136/2010. 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.

Si fa altresì presente che l'ufficio in parola ha provveduto a predisporre nei termini il bilancio di previsione per l'anno 2011 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 1 verbale 97 del 21 dicembre 2010 e che il suddetto ufficio ha predisposto alcune variazioni di bilancio approvate dal C.d.A. di questo Istituto con le delibere n. 1 verbale 93 del 19 aprile 2010; n. 1 verbale 94 del 7 luglio 2010; n. 1 verbale 96 del 29 novembre 2010.

Anche nel 2010 è continuata l'attività relativa 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 ed è proseguita, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta dal suddetto Ufficio a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto incaricati di procedere alla rilevazione contabile di acquisti di beni e servizi.

Per quanto concerne, in particolare, il rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (Banca delle Marche), incaricato del Servizio di Tesoreria per conto dell'Istituto Superiore di Sanità, si fa presente che anche nel 2010 l'attività in parola è stata caratterizzata da puntualità e correttezza e, a tale proposito, si rappresenta che, con analogo modalità, nel corso dell'anno in parola, si sono svolte le procedure coordinate con l'IGEPA (Ministero Economia e Finanze) per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia.

Con particolare riferimento ai servizi a pagamento resi a terzi, si rappresenta che l'aggiornamento del tariffario vigente dell'Istituto non può che contribuire a rafforzare verso l'esterno una nuova immagine dell'ente competitivamente al passo con i tempi. A tale proposito, si rende noto che, anche nel 2010, si è proceduto ad aggiornare il Tariffario dei suddetti servizi con l'inserimento di nuovi punti relativi allo svolgimento di una nuova attività denominata "Valutazione di Prodotti Cosmetici". Si precisa che tale attività consiste nella valutazione di prodotti cosmetici finalizzata al rilascio di un bollino celeste e di un bollino blu per le Aziende del settore cosmetico che volontariamente ne faranno richiesta all'ISS. Come avvenuto in passato tale integrazione è stata determinata tenendo conto, ai sensi dell'art. 26 del Regolamento di disciplina amministrativo contabile di questo Istituto (D.P. 24 gennaio 2003), di tutte le spese necessarie alla rilevazione dei costi sostenuti per il relativo servizio.

Ufficio II. Affari fiscali

Per quanto concerne l'Ufficio II R.E., Affari Fiscali, si fa presente che, l'attività dell'ufficio in parola, come chiarito in precedenza, è individuata e delimitata dagli adempimenti prescritti in via ordinaria dalla normativa vigente. A tale proposito, si rende noto che nel 2010, previa acquisizione in tutti i casi del prescritto nulla osta del Collegio dei Revisori dei Conti che ha provveduto alla sottoscrizione delle dichiarazioni annuali, sono stati rispettati tutti i termini previsti dalla legge per l'invio delle dichiarazioni medesime quali: il Mod. 770/2010 (p.i. 2009) sia nella versione semplificata che in quella ordinaria; il Mod. Unico 2010 (p.i. 2009) e la dichiarazione IRAP 2010 (p.i. 2009).

Si è altresì proceduto all'effettuazione, nel rispetto di tutti i termini di legge, dei versamenti delle ritenute erariali e dei contributi previdenziali e assistenziali gestiti in partita di giro e alla conseguente quadratura in contabilità economica delle relative risultanze. A tale proposito, si precisa che anche i suddetti versamenti sono stati sottoposti, con esito positivo, alle verifiche trimestrali del Collegio dei Revisori dei Conti.

Per quanto concerne l'attività di consulenza ai dipendenti, si ribadisce che, nel corso del 2010, tale attività è stata costantemente assicurata dal personale dell'ufficio spesso ben oltre i "limiti" istituzionalmente fissati soprattutto in occasione della presentazione del Mod. 730. A tale proposito si sottolinea che l'ufficio ha provveduto al controllo e alla trasmissione al Service Personal Tesoro (SPT) di n. 927 dichiarazioni dei redditi relative ai dipendenti dell'ente, di cui 125 congiunte. Anche nel corso del 2010 è stata privilegiata la consulenza fiscale richiesta dagli uffici dell'Istituto nello svolgimento delle funzioni istituzionalmente affidate.

Per quanto concerne l'entrata in vigore di nuovi provvedimenti legislativi che hanno innovato la materia, si sottolinea, in particolare, l'emanazione del D.lgs. n. 18 dell'11 febbraio 2010, in attuazione delle Direttive Comunitarie 2008/8/CE, 2008/9/CE, 2008/117/CE, che ha sensibilmente modificato il D.P.R.n. 633/72. Tali modifiche hanno interessato, in particolare:

- l’identificazione dei soggetti passivi – che ha comportato l’ampliamento del novero dei “soggetti passivi” nazionali tenuti ad assolvere l’imposta in Italia per i servizi resi da prestatori/fornitori non residenti in Italia (comma 2 dell’art. 7 ter del DPR 633/1972);
- la territorialità dei servizi prestati/ricevuti a/da soggetti passivi d’imposta residenti sia nei Paesi dell’Unione Europea (in seguito UE) che in quelli extra-UE - comma 1 dell’art. 7 ter, art. 7 quater, art. 7 quinquies, art. 7 sexies e art. 7 septies del DPR 633/1972;
- la territorialità degli acquisti intracomunitari effettuati anche in ambito istituzionale in virtù delle modifiche apportate all’art.17 comma 2 del D.P.R. 633/72, e dell’introduzione dell’art. 30-bis del suddetto decreto;
- gli obblighi di fatturazione e registrazione IVA (artt. 21, 23 e 24 del DPR 633/1972);
- gli obblighi Intrastat che sono stati estesi anche agli acquisti e forniture di servizi tra soggetti passivi d’imposta stabiliti in due diversi Paesi comunitari fra i quali opera l’istituto dell’inversione contabile o “reverse charge” per l’assolvimento dell’IVA nel Paese del committente/cliente e con l’introduzione dell’obbligo di invio telematico.

Di conseguenza, la nuova disciplina ha comportato una radicale revisione delle modalità di applicazione dei nuovi obblighi IVA che ha portato alla redazione, da parte dell’ufficio in parola della Circolare n. 1/2010 con la quale sono state impartite tutte le necessarie istruzioni operative al personale dei vari CRA dell’Istituto volte a consentire il tempestivo e corretto adempimento delle nuove regole in materia di IVA intracomunitaria sia sotto il profilo dei versamenti all’Erario che sotto il profilo dichiarativo all’Agenzia delle Dogane e all’Agenzia delle Entrate.

Ufficio III. Contratti, Servizi e Spese in economia, Contratti all’estero

Per quanto concerne l’Ufficio III R.E.- Contratti, servizi e spese in economia, contratti all’estero, si rappresenta che, nel corso del 2010, sono state poste in essere numerose procedure finalizzate all’acquisizione di servizi e forniture di interesse per l’Ente. A tale proposito, si fa presente che, in conformità con quanto previsto dal codice degli appalti (D.Lgs. n. 163/2006 e s.m.i.) si è fatto ricorso a procedure aperte, ristrette e negoziate. Si fa presente – altresì – che, ai sensi dell’art. 59, comma 2 del D.Lgs n. 163/2006 e s.m.i., è stata attivata la conclusione di un Accordo Quadro finalizzato all’approvvigionamento di animali da laboratorio per le esigenze di ricerca delle Strutture scientifiche in cui si articola l’Ente. Tenuto conto di quanto contemplato dal Legislatore in ordine agli affidamenti tramite procedure “in economia”, con particolare riferimento al limite di importo (Euro 193.000,00) per il ricorso a tale procedura, sono stati affidati, tra l’altro, il servizio di gestione delle strutture di stabulazione dell’Istituto nonché l’acquisto di numerose apparecchiature scientifiche. Si è proceduto – altresì – alla adesione alle convenzioni stipulate dalla CONSIP SpA, nonché al ricorso al mercato elettronico della P.A..

Nel contesto dello svolgimento della ordinaria attività contrattuale, si è continuato ad adempiere agli obblighi informativi di cui all’art. 7, commi 8 e 9 del D.Lgs. 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).

Al riguardo appare opportuno far notare che l’Autorità di Vigilanza sui Contratti Pubblici (Comunicato del 20/12/2010) ha esteso l’obbligo di invio dei dati concernenti i contratti aventi ad oggetto lavori, servizi e forniture e concretizzati nel citato sistema “SIMOG” anche alle fattispecie di importo inferiore a 150.000,00 euro (soglia minima prevista in passato, al di sotto della quale si era esentati da specifici obblighi di comunicazione), stabilendo l’obbligo in questione per i contratti di lavori di importo superiore a 40.000,00 euro, e superiore a 20.000,00 per i contratti di servizi e forniture.

Le conseguenze di tale innovazione rispetto alla disciplina previgente comportano che per ogni procedura che superi le soglie sopra individuate dovrà preliminarmente procedersi ad una richiesta (a cura del Responsabile Unico del Procedimento) del c.d. C.I.G. (codice identificativo gara), da riportare nella documentazione di gara, e, successivamente, si dovrà, previa registrazione del medesimo Responsabile, compilare una serie di schede, attraverso una procedura online. L'Amministrazione dovrà, infine, procedere al pagamento del contributo a carico della Stazione appaltante, secondo gli importi individuati – da ultimo – nella Deliberazione A.V.C.P. del 3 novembre 2010. A ciò si aggiunga che il Legislatore, con la finalità di assicurare la c.d. “tracciabilità dei pagamenti”, ha introdotto una serie di innovazioni, intervenute in diverse fasi temporali e culminate nel D.L n. 187/2010, come convertito dalla Legge di conversione n. 217/2010.

Riassumendo gli adempimenti che si sono succeduti, può dirsi che le innovazioni introdotte hanno imposto – tra l'altro – la preliminare richiesta, a tutti i contraenti della Amministrazione, di un conto corrente “dedicato” (da intendersi, nelle intenzioni del Legislatore, come un conto corrente teso a movimentare denaro relativamente alla commessa pubblica in essere con l'Amministrazione) e a porre in essere un necessario adeguamento dei contratti in corso di vigenza, con le clausole attinenti ai citati obblighi di tracciabilità.

Ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari, è, inoltre, previsto che gli strumenti di pagamento devono riportare, in relazione a ciascuna transazione posta in essere dai soggetti obbligati all'applicazione della norma, il codice identificativo di gara (CIG), attribuito dall'Autorità, su richiesta della stazione appaltante e, ove obbligatorio ai sensi dell'articolo 11 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, il codice unico di progetto (CUP).

Le disposizioni sopra riportate hanno comportato una serie di problematiche applicative di non poco momento, soprattutto in punto di necessità di adeguare i contratti anteriori e successivi alla data di entrata in vigore della Legge (07 settembre 2010) attraverso la individuazione del conto corrente dedicato, nonché attraverso la integrazione del contenuto dei contratti mediante atti aggiuntivi (postille), recanti il contenuto delle disposizioni di legge.

Il *modus procedendi* della Amministrazione si è – ad ogni buon conto – uniformato anche alle determinazioni n. 8 (18/11/2010) e n. 10 (22/12/2010) che la competente Autorità di settore ha adottato in tema di adempimenti connessi alla tracciabilità. Sul punto, l'ufficio scrivente ha redatto ed emanato delle linee guida volte a consentire a tutte le unità operative periferiche che all'interno dell'ente si occupano di acquisti di beni e servizi di ottemperare a tutti i nuovi adempimenti imposti dalla predetta normativa.

Si ritiene opportuno rilevare che sulla G.U. del 10 dicembre (supplemento n. 288) è stato pubblicato il D.P.R. 5 ottobre 2010, n. 207, recante il “Regolamento di esecuzione e attuazione del decreto legislativo 12 aprile 2006, n. 163, recante «Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE»” che entrerà in vigore l'8 giugno 2011. Tale Decreto assume, per l'attività contrattuale della Pubblica Amministrazione, e, di conseguenza, anche per la attività dello scrivente Ufficio, un ruolo centrale, atteso che il citato testo reca disposizioni su tutte le principali tematiche in materia di contratti.

L'introduzione del testo citato avrà una efficacia pervasiva, intervenendo sulle procedure di gara, sulla stipula dei contratti nonché sulla esecuzione delle prestazioni del contraente della Amministrazione, e sulla scorta di tali disposizioni dovranno essere adeguate tutte le norme che disciplinano l'attività contrattuale della P.A.

Per quanto concerne la gestione e l'aggiornamento dell'albo dei fornitori dell'Istituto, si rappresenta che nel corso del 2010 è stato pubblicato il “disciplinare” contenente le disposizioni relative alla costituzione del nuovo elenco di fornitori di beni e appaltatori di servizi dell'Istituto. Il documento citato, redatto ai sensi dell'art. 60, comma 3 del Regolamento

emanato dal Presidente dell'Istituto, concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità, ha istituito il nuovo elenco di fornitori cui l'Ente può rivolgersi nelle situazioni previste dall'art. 125 del D.Lgs n. 163/2006 e s.m.i. e per le categorie di acquisti di beni e servizi di cui all'art. 58 del citato Regolamento, relativamente all'affidamento di prestazioni di valore inferiore alla soglia comunitaria (Euro 193.000,00) così come definita dalla normativa vigente. Tale istituto, pertanto, costituisce un fondamentale strumento attraverso il quale si realizza l'attività contrattuale della P.A.

Nel più ampio contesto dell'attività contrattuale realizzata 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, accertata la disponibilità economica necessaria, e completate le procedure per l'acquisto delle apparecchiature richieste, si è proceduto alla stipula dei relativi contratti di fornitura.

Si ribadisce, altresì, che, a seguito delle profonde e significative innovazioni di cui la materia contrattuale ha risentito per effetto dei provvedimenti legislativi sopra menzionati, è continuata nell'anno di riferimento l'attività "formativa" dell'Ufficio in parola a favore del personale in servizio presso le Strutture deputate alla gestione degli ordini e dei contratti. A tale proposito occorre rilevare le strutture in cui si articola l'Istituto, nella loro qualità di Centri di Responsabilità Amministrativa, possono procedere alla indizione di procedure di gara, nei limiti di importo di Euro 193.000,00. A tale proposito, si fa presente che per tali procedure i medesimi Dipartimenti e Centri Nazionali provvedono a tutti gli adempimenti che tradizionalmente sono posti a carico dell'Ufficio Amministrativo "centralizzato" e, pertanto, tenuto conto della pluralità e complessità di tali adempimenti posti a carico delle Strutture considerate nella loro qualità di "stazioni appaltanti", si è proceduto alla redazione di "linee guida" finalizzate a rendere edotti i citati Dipartimenti e Centri di tutti i principali obblighi posti a loro carico nell'indizione di una procedura di gara.

I suddetti documenti, congiuntamente ai modelli dei principali atti in cui si articola una procedura di gara "in economia", sono stati messi 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 ha provveduto a tenere (e provvederà anche nei prossimi mesi), degli incontri di aggiornamento di cui sono destinatari i dipendenti incaricati, nel più ampio contesto delle Strutture scientifiche, di procedere all'acquisto di beni e servizi.

L'attività contrattuale relativa all'acquisizione di beni e servizi mediante contratti stipulati con ditte europee ed extraeuropee è stata adeguata, sia sotto il profilo organizzativo che sotto quello contabile, alle nuove disposizioni concernenti la territorialità dei servizi intracomunitari cui si è fatto riferimento nella parte della presente nota relativa all'attività svolta nel 2010 dall'ufficio fiscale dell'ISS.

Per quanto concerne poi la gestione amministrativo-contabile delle spese per l'attività congressuale e didattica organizzata dall'Ente si fa presente che, in conformità con quanto previsto dalla normativa vigente, per quanto riguarda i corsi residenziali di formazione esterna per i docenti si è provveduto alla liquidazione degli onorari e/o dei rimborsi spese nonché degli oneri riflessi e adempimenti successivi obbligatori per legge, mentre per i discenti si è provveduto alla liquidazione dei rimborsi delle spese sostenute dal partecipante o dal proprio Ente di appartenenza. Con riferimento alle conferenze e ai seminari, si fa presente che, anche in questo caso, per i relatori si è provveduto alla liquidazione degli onorari e/o dei rimborsi spese nonché degli oneri riflessi e adempimenti successivi obbligatori per legge. Si rappresenta,

infine, che relativamente ai convegni, workshop, meeting e riunioni di lavoro per i relatori si è provveduto alla liquidazione dei rimborsi delle spese sostenute, per gli uditori si è provveduto alla liquidazione dei rimborsi delle spese sostenute dal partecipante o dal proprio Ente di appartenenza. A tale proposito, si rappresenta che, per i suddetti eventi, si è proceduto alla liquidazione di circa 360 fornitori per l'acquisto di beni e servizi; 439 rimborsi spese; 240 liquidazioni di compensi a Docenti e/o Relatori. A ciò si aggiunga che si è provveduto, altresì, alla liquidazione delle spese per iscrizione a convegni e corsi e che l'Ufficio in parola ha promosso, anche in questa materia, attività informativa nei confronti del personale in servizio presso le Strutture Dipartimentali e/o di Centro deputate alla gestione e liquidazione dei costi facenti capo al Dipartimento/Centro stesso.

Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti

Per quanto concerne l'Ufficio IV - Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, si ritiene utile, piuttosto che elencare dati numerici sequenziali non facilmente intelleggibili e di scarso aiuto per descrivere l'attività oggetto dei programmi di ricerca, fornire un quadro d'insieme delle attività di maggiore interesse e di più significativo rilievo nell'ambito socio- sanitario. A tale proposito, si fa presente che, con riferimento alla Cooperazione allo Sviluppo, grande importanza continua a rivestire la gestione corrente dell'accordo stipulato nel corso del 2008 con la DGCS del MAE (finanziamento di 20 milioni di euro), per la realizzazione in Sud Africa 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 rilievo è stato inoltre attribuito all'assistenza tecnica e formazione delle risorse umane locali necessarie al Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione della malattia infettiva in questione.

Per quanto concerne il FAR (Fondo Agevolazioni alla Ricerca), si fa presente che 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. Allo stato attuale 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.

Per quanto riguarda il FIRB (Fondo per gli investimenti della ricerca di base, istituito presso il Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica), si fa presente che mediante le risorse del FIRB medesimo, 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 2010 si è continuata la gestione dei progetti in essere concernenti la tematica in parola.

Con riferimento al FISR, si rappresenta che 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.

Per quanto riguarda la Ricerca corrente e finalizzata, si rappresenta che 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; l'ammontare del finanziamento è determinato in base ad indici di ordine scientifico (organico di ricerca, laboratori, produttività). 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. Nell'anno 2010 si è dato corso alle numerose attività previste nell'ambito del programma per la ricerca finalizzata anno 2008, focalizzato sulle tematiche di intervento costituite dalle malattie del sistema nervoso, da quelle cardiovascolari e dalle malattie onco-ematologiche. In particolare l'intervento dell'Istituto ha riguardato il primo dei settori appena segnalati, con particolare finalizzazione allo studio dei disturbi comportamentali, del declino cognitivo e degli stati vegetativi. Non è possibile inoltre sottacere il notevole rilievo rivestito dall'assegnazione all'ISS – nell'ambito della medesima ricerca 2008 finalizzata alla tutela della salute nei luoghi di lavoro – di un progetto di ricerca c.d. "strategico", ovvero caratterizzato dalla sinergia di più progetti, presentati da diversi enti di ricerca e rivolti al conseguimento di un insieme di obiettivi conoscitivi tra loro coerenti: all'ISS è stato attribuito il ruolo di soggetto capofila, e dunque di coordinatore scientifico, dell'intero programma in tema di sicurezza e tecnologie sanitarie, con un finanziamento di euro 1.200.000,00.

Particolare novità è consistita nell'approvazione e conseguente finanziamento da parte del Ministero della salute, ex art. 1 comma 814 della legge finanziaria per il 2007, di un programma di ricerca presentato da giovane ricercatore (condizione di ammissione alla gara consisteva nel non aver compiuto quarant'anni d'età) di questo Istituto. L'attività verte in tema di ricerca biomedica ed è caratterizzato dalla sua idoneità alla produzione di notevole ricaduta sul fabbisogno conoscitivo nonché operativo del SSN. Il programma avrà durata triennale e sarà finalizzato concretamente allo studio dell'autismo. L'importo messo a disposizione è di euro 600.000,00.

D'interesse anche la collaborazione condotta dall'Istituto con la Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive istituita presso il Ministero della salute. Le aree d'intervento riguardano il settore della informatizzazione dei dati anamnestici di atleti agonisti per la realizzazione del c.d. "passaporto biologico dell'atleta"; la raccolta di dati informativi sulle sostanze dopanti mediante campionamento dei siti Internet che vendono sostanze vietate e infine le attività di istruzione – da svolgere anche con esercitazioni pratiche presso l'ISS – per l'Arma dei carabinieri e in particolare per il Nucleo Antisofisticazioni della sanità (NAS). Nell'ambito dei dispositivi medici e in collaborazione con la Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della Salute sono stati stipulati alcuni accordi finalizzati, in particolare, alla valutazione delle criticità derivanti dall'utilizzo di piante come componenti o principi attivi nella fabbricazione dei dispositivi medici, nonché nell'utilizzo delle nanoparticelle nel settore

dei dispositivi medici, a partire dalla loro produzione sino all'analisi delle implicazioni nel loro utilizzo sull'uomo.

Per quanto concerne l'attività di formazione, fermo restando che in seguito verrà trattata la tematica del 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 perfezionati, nel corso del 2010, n. 22 tirocini formativi. Soggetti promotori dell'iniziativa sono stati, in particolare, le Università di Roma Tor Vergata, "Sapienza" Università di Roma e Università Roma Tre, l'Università di Cagliari, l'Università di Napoli "Federico II", l'I.S.I.A. di Roma (Istituto Superiore per le Industrie Artistiche: si tratta di un ente pubblico inserito nel Comparto A.F.A.M. - Alta Formazione Artistica e Musicale) del Ministero Università e Ricerca, e infine l'Istituto d'istruzione scientifica superiore "Armando Diaz" di Roma. 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 appena trascorso sono stati conclusi 19 accordi per il sovvenzionamento in parola con riferimento al XXV ciclo di dottorato la cui prima annualità è terminata nel novembre 2010. Per quanto riguarda l'autorizzazione in commercio dei farmaci, si rende noto che è proseguita anche nel 2010 la collaborazione dell'ISS, e segnatamente del Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici, con l'Agenzia Italiana del Farmaco in merito alle attività ispettive e alla valutazione della qualità e sicurezza dei farmaci ai fini dell'immissione degli stessi in commercio, con finanziamento superiore al milione di euro. Per quanto riguarda il Programma straordinario oncologico nazionale, si rappresenta che 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 2010 si sono continuati a gestire contabilmente gli accordi formalizzati nell'anno precedente. Importanti risultano, sempre per lo stesso anno 2010, i progetti proposti dall'Istituto nella materia in parola e approvati dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) nell'ambito del programma di oncologia clinica molecolare, un network di grande importanza che coinvolge un migliaio di ricercatori e 48 istituzioni italiane. In particolare l'Istituto finalizzerà lo studio sulle cellule staminali dei tumori del polmone e del colon per riprodurre in laboratorio i tumori dei pazienti e valutare le potenzialità terapeutiche dei nuovi farmaci. Analoghe iniziative sono state intraprese nell'ambito della gestione dei fondi TELETHON e FISM.

Con particolare riferimento ai Progetti europei, si fa presente che 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 2010 stati sottoscritti dall'Istituto 29 accordi con la Comunità europea, per un finanziamento complessivo di quasi dieci milioni di euro.

Con riferimento al Programma AIDS, si fa presente che nel corso del 2010 ha ricevuto concreta attuazione il programma nazionale di ricerca anni 2009/2010 vertente su 4 distinte tematiche di intervento: epidemiologia; etiologia, patogenesi e sviluppo dei vaccini; clinica e terapia; infezioni opportunistiche. All'effettuazione delle attività previste da programma è destinato un finanziamento di circa 10 milioni di euro. All'Istituto è stata dal Ministero della Salute attribuita la gestione amministrativa dei fondi secondo le regole gestionali e contabili proprie dell'ente, mentre la scelta dei programmi da finanziare è stata di esclusiva spettanza del Ministero. All'Istituto è stato inoltre destinato un importo di circa 4 milioni di euro per il proseguimento delle attività di sperimentazione del vaccino contro l'AIDS/HIV. Per quanto riguarda i 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, si rende noto che nel 2010 sono stati sottoscritti 17 nuovi accordi a tale scopo con il Ministero della Salute e che nello stesso anno si è provveduto a dare pratica attuazione ad ulteriori 14 programmi formalmente stipulati nell'ultima parte del 2009. Con riferimento alla 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, si rappresenta che 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 2010 è proseguita la gestione degli accordi nell'ambito dello studio delle malattie rare con alcune Regioni (Puglia e Marche) nel contempo gestendo i trasferimenti previsti in favore di enti terzi. Di rilievo anche la conduzione 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.

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.

Tutto ciò premesso, a fini puramente statistici e orientativi, si ritiene utile fornire i seguenti dati riassuntivi:

- totale convenzioni attivate nell'anno 2010: n. 349;
- totale convenzioni in essere al 31 dicembre 2010 (anche se attivate in anni precedenti): n. 881.

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

quali, ad esempio, 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 tale proposito, si precisa che a caratterizzare la gestione dell'anno 2010 è stata la sensibile riduzione del numero di collaboratori coordinati e continuativi cui siano stati conferiti incarichi, passati dai circa 160 del mese di dicembre 2009 a quello di 125 unità cui è stato corrisposto l'emolumento nel mese di dicembre 2010. 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 2010 il numero complessivo di circa 230 unità. Di tutta evidenza il notevole carico lavorativo sul punto assunto dall'Ufficio, che si sostanzia nella costituzione e gestione degli impegni contabili gravanti sui fondi progettuali per far fronte alla conduzione dei diversi incarichi di lavoro. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto ricorso, attualmente in circa 80 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 160 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 far fronte ad una serie di modifiche normative che hanno comportato rilevanti problematiche operative quali, ad esempio: 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.

Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico

Per quanto concerne, infine l'Ufficio V R.E. - Centro elaborazioni dati, affari amministrativi e relazioni con il pubblico, si rappresenta che, nel corso del 2010 l'Ufficio in parola ha provveduto alla gestione e amministrazione dei sistemi centrali e periferici e delle procedure di servizio dell'area contabile (SCI – Sistema Contabile Integrato; SPI – Sistema Personale integrato) e dell'area presenze (*Time Work; Stop and go*) con particolare attenzione alle attività

di adeguamento legislativo e organizzativo. In tale ambito l'ufficio in parola ha provveduto a svolgere attività di studio, messa a punto, installazione dei sistemi operativi e dei programmi di utilità, nonché attendere allo sviluppo di programmi atti a soddisfare esigenze specifiche nell'ambito degli uffici amministrativi con relativa assistenza agli utenti ed ha altresì curato i registri delle politiche di accesso alle funzioni gestionali e i registri delle utenze nel rispetto delle misure minime di sicurezza dettate D.lgs 196/2003 e s.m.i..

Per quanto concerne, in particolare, la gestione del Sistema Contabile e Gestionale (SCI) il suddetto Ufficio 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; 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 dei circa 600 utenti attivi; parametrizzazione e controllo delle tabelle di base; gestione, verifica e invio certificato alla Agenzia delle Entrate, tramite supporto ENTRATEL, dei flussi telematici relativi a pagamenti diversi (INPGI) mediante utilizzo del software della Sogei (F24 *Online* e 770 Semplificato) – a tale proposito, si rappresenta che nel 2010 sono stati effettuati 26 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.

Con riferimento alla gestione del Sistema Personale Integrato (SPI), si fa presente che tale sistema è integrato con il sistema contabile ed 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. L'Ufficio in parola, in tale contesto, ha svolto funzioni di assistenza tecnica e funzionale agli utenti (circa 50); assegnazione nuove utenze e gestione tabelle; gestione, creazione e invio telematico certificato delle denunce EMENS verso INPS (dei compensi e della contribuzione mensile dei CoCoCo). Invio telematico di 12 denunce EMENS all'anno; 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; realizzazione/creazione di stampe e file (*excel, word*) di dati di personale CoCoCo, borsista, tempo determinato su progetto/convenzione di ricerca; gestione e manutenzione della procedura *PayPacket*, (*utility Client/Server* di stampa cedolini e controllo fiscale previdenziale) sviluppata in sede come strumento di supporto all'Ufficio Fiscale RE per il controllo dati CUD); gestione e manutenzione della procedura DichFornitori, (*utility Client/Server* di gestione delle dichiarazioni dei fornitori all'erario) sviluppata in sede come strumento di supporto all'Ufficio Contabilità e Bilancio RE.; gestione personale tempo determinato su progetti su procedura Accordi; sviluppo funzionalità di acquisizione dei cedolini prodotti da SPT su rispettivi programmi/progetto con conseguente aggiornamento situazione economica dei programmi/progetto medesimi; supporto all'Ufficio IV RE per quanto concerne la produzione/controllo del GLA anni 1996-2002; sviluppo della procedura SPTDP (*utility Client/Server* di gestione della Spesa Personale Tempo Determinato su Progetti); sviluppo di nuove funzionalità sulla procedura Accordi in ordine alla gestione dei trasferimenti fondi da e verso enti beneficiari/finanziatori oggetto di progetti di collaborazione scientifica con l'Istituto; implementazione sulla procedura Accordi della funzionalità di accesso ai soli dati di pertinenza dei Dipartimenti/Centri/Servizi e successiva installazione della procedura presso le segreterie dei Dipartimenti/Centri/Servizi medesimi; sviluppo su procedura Accordi di un primo livello di interfacciamento con il Sistema Contabile Integrato (SCI) relativamente alle causali di spesa

Personale, Prestazioni Terzi, Trasferimenti Fondi. Più precisamente è stato prevista la possibilità in fase di registrazione, di gestire informazioni riguardo il capitolo di spesa, la partita contabile, il sub impegno, l'anno impegno e l'unità organizzativa.

Per quanto riguarda, altresì, la gestione del sistema delle presenze e del controllo accessi, si rappresenta che tale 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. In tale ambito l'ufficio in parola ha svolto le seguenti attività: sorveglianza sugli interventi di manutenzione del *software*, dei tornelli d'ingresso e dei lettori e delle postazioni adibite al rilascio dei cartellini provvisori; assistenza tecnica e funzionale agli utenti, (circa 180 utenze attive di gestione distribuite fra Ufficio III RU, segreterie, e portinerie e circa 1970 utenze web di consultazione cartellino); assegnazione nuove utenze e variazioni; gestione centralizzata delle codifiche, (orario, assenze, *part-time*, giustificativi) dei parametri applicativi e dei valori di inizio anno (ferie, permessi, festività soppresse); chiusure mensili e annuali; registrazioni di rettifica dei periodi chiusi; calcolo mensile buoni pasto; generazione flusso e invio telematico degli imponibili buoni pasto verso SPT; calcolo mensile dell'assenteismo; calcolo dei tassi di assenza e presenza del personale distinto per ufficio dirigenziale e pubblicazione mensile dei dati sul sito Internet dell'ISS; estrazione degli eventi di malattia ai sensi del DL 112/2008 finalizzata all'applicazione della decurtazione delle indennità.

Per quanto riguarda, le relazioni con il pubblico si rappresenta che è competenza dell'ufficio in parola fornire supporto alle strutture in materia di trasparenza e accesso ai documenti amministrativi e per le questioni attinenti alla privacy. In tale contesto, nel corso del 2010, il predetto ufficio ha svolto gli adempimenti di seguito riportati: consulenza alle strutture per la stesura delle informative e per la comunicazione di eventuali nuovi trattamenti, 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, contatti con l'Autorità del Garante; aggiornamento annuale del Documento Programmatico sulla Sicurezza previsto dal D.Lgs 196/2003 per il trattamento con strumenti informatici di dati personali sensibili e giudiziari; gestione diretta di alcune richieste di accesso ai documenti amministrativi, comprese quelle relative alle graduatorie di stabilizzazione dell'ISS; supporto per la modifica, con la collaborazione del Garante per la Privacy, del protocollo d'indagine sulla diagnosi all'interno dello studio di sorveglianza della Malattia di *Creutzfeldt-Jakob*; supporto per la revisione del flusso dei dati per il Registro Nazionale Gemelli ai sensi del codice Privacy.

Si rappresenta, infine, che tra le residuali attività svolte nel 2010 dall'ufficio in parola, si ritiene opportuno indicare in particolare la manutenzione dei server installati; l'aggiornamento della sezione "Trasparenza e Privacy" del sito web ISS; l'aggiornamento e manutenzione della sezione "Comitato paritetico sul fenomeno del *mobbing*" del sito web ISS; la manutenzione delle operazioni di aggiornamento, di salvataggio e di sicurezza dei dati; il supporto tecnico per l'installazione delle procedure gestionali presso gli utenti; il supporto tecnico per la soluzione delle problematiche legate alla funzionalità e alla manutenzione delle apparecchiature informatiche - a tale proposito, si precisa che il numero annuo delle chiamate tecniche evase è di circa 350 chiamate per interventi e/o sostituzioni parti di ricambio su PC e stampanti -; la realizzazione/creazione di stampe e tabelle di controllo (excel, word) su richiesta degli uffici interessati; il supporto e assistenza informatica per la gestione delle basi di dati del Registro Nazionale Gemelli e il supporto e assistenza informatica per l'avviamento del progetto BIO BANCA in ISS.

Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori

Nell'ottica di garantire uno svolgimento più agevolato e sicuro delle attività interne all'Ente, la Unità GTPSL istituita con il DP 6 marzo 2009 e dipendente della Direzione, ha messo a punto numerose attività:

- manutenzione degli impianti elevatori (predisposizione C.S.A., gestione del contratto);
- manutenzione cabine di trasformazione, gruppi elettrogeni, ecc (progettazione)
- manutenzione giardini e spazi verdi; (progettazione, C.S.A., affidamento lavori);
- servizio di conduzione caldaie e centrale termica;
- manutenzione ordinaria e straordinaria degli impianti di condizionamento;
- manutenzione degli impianti antincendio;
- manutenzione frigoriferi;
- manutenzione impianto di acqua demineralizzata;
- manutenzione degli immobili (interventi limitati alle risorse finanziarie disponibili);

In merito al primo punto è stata effettuata una verifica periodica degli ascensori e dei montacarichi, di carattere straordinario rispetto alle consuete attività programmate. Sono state effettuate varie pratiche di verifica degli impianti all'ISPESL e all'ARPA Lazio per le verifiche di legge sugli impianti a pressione.

Per quanto attiene agli impianti notevole impegno è stato rivolto alla progettazione della centrale termica edificio 17 il cui progetto definitivo dopo aver ottenuto il parere preventivo dei Vigili del Fuoco, il parere favorevole della Soprintendenza comunale e il parere favorevole del Demanio dello Stato è stato inviato all'esame del Ministero dei Lavori Pubblici.

Una progettazione particolarmente complessa è stata quella della ristrutturazione edilizia dell'intero complesso dell'Istituto di Ricerca Sperimentale (IRE) di Via delle Messi d'Oro. La progettazione preliminare effettuata può consentire la manutenzione straordinaria di un ambiente pari a circa 1.000 mq di superficie utile lorda nel complesso che a breve dovrebbe essere definitivamente consegnato dal Demanio dello Stato all'ISS.

Particolare attenzione è stata riservata alla manutenzione del patrimonio arboreo dell'Ente, che risulta, com'è noto, particolarmente significativo. Sono stati eseguiti sia interventi di somma urgenza come taglio di alberi pericolosi e sia interventi di manutenzione ordinaria per la salvaguardia del patrimonio arboreo.

È stata al riguardo effettuata la progettazione degli interventi e si è provveduto ad affidare i lavori di manutenzione e di pronto intervento.

Sono stati eseguiti importanti interventi di igiene ambientale sui tratti di fognatura esistente, come la sanificazione e disostruzione di pozzetti, tombini e interi tratti di fognature ostruite.

Alla fine dell'anno 2010 per fronteggiare l'emergenza sono stati affidati dei contratti aperti per l'esecuzione di lavori non programmabili di manutenzione edile e di pronto intervento, per lavori non programmabili di manutenzione elettrica e di pronto intervento degli impianti elettrici e infine per lavori non programmabili e di pronto intervento per la manutenzione delle aree a verde dell'Istituto. È stato altresì avviato uno studio di fattibilità e adeguamento funzionale cabine elettriche per la verifica di selettività degli impianti e la predisposizione dell'affidamento del servizio di manutenzione ordinaria e straordinaria delle cabine elettriche e dei gruppi elettrogeni.

Notevole importanza è stata rivolta alla esecuzione dei lavori di consolidamento statico dell'edificio principale: i lavori sono praticamente giunti al termine entro la fine dell'anno 2010 e in particolare saranno completati entro i primi mesi del 2011. L'intervento riveste particolare

importanza poiché realizza un miglioramento sismico dell'edificio principale, ed è realizzato con i fondi provenienti dall'art. 20 della L. 67/88.

Sempre avvalendosi dei fondi dell'art. 20 di cui sopra è stato possibile portare a termine la realizzazione dei laboratori GLP presso la sede di Via Giano della Bella, intervento sottoposto a collaudo nei primi mesi del 2011.

Notevole è stata l'attività di progettazione di interventi urgenti di ristrutturazione edilizia e di interventi di messa a norma di legge di immobili e impianti dell'ISS. Al riguardo si è espresso anche il Consiglio di Amministrazione con l'approvazione di un programma di interventi.

La Gestione Tecnica ha eseguito alcune delle progettazioni di questo elenco e altre per gli interventi che sono stati ammessi a finanziamento da parte del Ministero della Salute. I progetti hanno riguardato il corpo di collegamento tra l'edificio 15 e l'edificio 20 e la progettazione e la direzione dei lavori per la ristrutturazione dell'edificio 35.

È stata inoltre stipulata la convenzione con la Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Pari Opportunità che ha assegnato un finanziamento all'ISS per la realizzazione di un asilo nido aziendale. Al riguardo è stato redatto un progetto preliminare, che è stato inviato, come previsto dalla normativa, all'esame della Soprintendenza Comunale, del Ministero per i Beni Ambientali e del Ministero dei Beni Culturali. È stata coinvolta altresì la Pontificia Commissione, per la presenza nell'area delle catacombe di Noviziano. Tale parere è risultato contrario alla realizzazione di tale asilo nido. Nel corso dei primi mesi del 2011 giungeranno gli ulteriori pareri richiesti e si deciderà di conseguenza le iniziative da intraprendere.

In materia di sicurezza sul lavoro a seguito del verbale di contestazione della ASL RM A del novembre 2009 e alla conseguente necessità di aggiornare il piano di valutazione dei rischi, si è provveduto dapprima alla redazione *ex novo* del Documento di valutazione dei rischi della sede di Via Giano della Bella, e poi conseguentemente alla redazione del Piano di valutazione dei rischi dell'intero ISS.

In ottemperanza all'articolo 37 del DL.vo 81/2008 si è provveduto ad organizzare dei corsi di formazione rivolti in primo luogo ai dirigenti e ai preposti in Istituto. I corsi sono stati articolati su più giornate, tenuti da docenti di comprovata esperienza in materia. Si è avuta cura, in particolare attraverso un'attenta articolazione dell'attività, che tutto il personale dirigente e preposto ricevesse l'opportuna formazione in materia di sicurezza. Sono pertanto stati formati 20 dirigenti su due giornate lavorative e 174 preposti su cinque giornate lavorative. Il datore di lavoro ha inoltre provveduto all'annotazione delle partecipazioni in appositi registri giornalieri attestanti la presenza. Analoga attività di formazione è stata effettuata così come previsto dal DL.vo 81/2008 a favore dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS). Nei confronti di questi ultimi in particolare si è adempiuto ad un obbligo di legge previsto dall'art. 37 del DL.vo 81/2008. Va considerato il fatto che la nomina degli RLS è avvenuta da parte delle RSU dell'Ente per la prima volta nell'anno 2010. Sono stati espletati corsi di formazione anche nei confronti degli addetti alla sicurezza designati dai vari dipartimenti dell'ISS e in particolare, per queste figure, il corso è stato tenuto da specializzato gruppo di docenti presso la sede INAIL.

La Direzione ha inoltre focalizzato l'attenzione, sempre in materia di sicurezza sul lavoro, su un aspetto rilevante della vita delle lavoratrici, quale la tutela della salute riproduttiva. È stata infatti rivista la Disposizione Operativa Generale (DOGE), già emanata nel corso del precedente anno, concernente le procedure da adottare nei confronti delle lavoratrici nell'evento maternità, a tutela e protezione della lavoratrice e del nascituro.

La DOGE in questione rappresenta una guida utile per gli Uffici e Dipartimenti interessati da queste tipologie di eventi da gestire in maniera adeguata e conforme alla legislazione vigente. Rappresenta altresì una indicazione utile per la lavoratrice in gravidanza che spesso si trova ad

operare in un ambiente, quello della ricerca, nel quale è opportuno adottare accorgimenti di tutela.

In materia di sorveglianza sanitaria si è proceduto ad affidare l'incarico di Medico Competente tramite convenzione con la ASL RM E; è stato affidato altresì l'incarico di sorveglianza medica in materia di radioprotezione attraverso la stipula di una convenzione con la Sapienza Università di Roma.

L'attività di sorveglianza sanitaria non si è risolta nella obbligatoria definizione delle visite mediche attraverso il medico competente e l'esperto qualificato ma tali attività obbligatorie sono state affiancate con le necessarie attività di analisi di laboratorio e visite mediche specialistiche: la Gestione Tecnica al riguardo ha predisposto il capitolato speciale di appalto e ha provveduto all'affidamento del servizio.

Sono stati stipulati i contratti di appalto per la manutenzione ordinaria e straordinaria delle cappe chimiche per i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'ISS, nonché per la manutenzione ordinaria e assistenza tecnica dei locali P3. Si è altresì provveduto all'incarico di sorveglianza fisica in materia di radiazioni. Particolare attenzione è stata rivolta alla manutenzione degli impianti antincendio (porte tagliafuoco, rilevatori di fumo, ecc.). è stata eseguita una serie di interventi urgenti su impianti antincendio, quali gli estintori, come la manutenzione e la sostituzione completa laddove necessario, nonché l'installazione di opportuna segnaletica di sicurezza che risultava mancante o deteriorata. È stato affidato l'incarico professionale per l'ottenimento del parere di conformità antincendio dell'edificio principale di questo Istituto che risulta mancante. Sono stati impegnati i fondi necessari allo smaltimento dei cassoni in cemento amianto del piano I, smaltimento che ha permesso sia l'eliminazione di cassoni non più necessari, ma altresì il reperimento di spazi al piano I, che potranno essere utilizzati per altri scopi.

Analoga operazione è stata avviata al piano E dell'edificio principale dove sono state eliminate delle autoclavi non più utilizzabili perché prive dei necessari requisiti di legge: alla demolizione delle autoclavi è seguita una attività di progettazione degli spazi resi liberi in base alle reali esigenze del dipartimento interessato.

L'azione di razionalizzazione è stata eseguita nell'edificio 21 dove si è provveduto anche qui alla eliminazione di una autoclave non più utilizzabile e alla progettazione degli spazi per il servizio del Dipartimento interessato.

Sempre in materia di sicurezza sul lavoro si è provveduto al monitoraggio continuo e completo dell'edificio principale nei confronti di possibili problemi fessurativi e di staticità.

A margine della presente nota che non è esaustiva ma costituisce una panoramica generale di quanto la Gestione Tecnica ha realizzato nel corso del 2010, si devono aggiungere interventi minimali di manutenzione straordinaria o ordinaria, comunque non meno importanti: in seguito alla conclusione del contratto di manutenzione molti interventi anche minimi, non sono stati fatti da personale interno (elettricisti, idraulici, termici, ecc.) in amministrazione diretta. Sono stati eseguiti solo quegli interventi improcrastinabili che rivestivano carattere di urgenza sia per la sicurezza dei lavoratori sia per il rispetto delle normative vigenti.

In particolare l'Unità di Gestione Tecnica ha ricevuto ed evaso nel corso dell'anno 2010 1.926 richieste d'intervento provenienti dalle varie strutture dell'ISS.

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 (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 l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare. In questo contesto, l'ISS ha promosso nel 2006 una specifica *Call for proposal – Rare Disease*, 2006 invitando la comunità scientifica a presentare progetti di ricerca rivolti allo studio e all'approfondimento delle malattie rare. In questo contesto sono stati finanziati 82 progetti principalmente focalizzati su tre tematiche rivolte a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. Dal 2007, ciascun responsabile scientifico è stato invitato a illustrare e discutere, durante l'annuale Congresso internazionale sulle Malattie rare e Farmaci orfani, organizzato all'ISS, lo stato d'arte e gli avanzamenti scientifici del progetto. Il Congresso in questione infatti è un'importante opportunità per la discussione scientifica e per stabilire nuove

reti collaborative. I principali risultati ottenuti in ciascun progetto sono stati pubblicati nei volumi ISTISAN Congressi 07/C8 e 08/C10.

I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. In particolare le tematiche affrontate hanno riguardato:

- 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 2010

In occasione del terzo anno di attività (2010) ciascun Responsabile scientifico di progetto è stato invitato a presentare una relazione sulle attività svolte che è stata inclusa in un volume specifico dei Rapporti ISTISAN (10/02); il volume che è stato presentato durante il terzo Congresso internazionale sulle Malattie rare (22-25/02/2010) contiene i rapporti di tutti i progetti e i risultati raggiunti nell'ultimo triennio (2007-2009) comprese le principali pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

I risultati ottenuti dai Responsabili sono raggruppabili in tre principali sezioni riguardanti: patogenesi, diagnosi e organizzazione dei trattamenti e clinica.

Per quanto riguarda la prima sezione, quella sulla patogenesi, i principali risultati riguardano gli aspetti molecolari, citogenetici e caratterizzazione clinica di sindromi specifiche e meccanismi patofisiologici. Fra questi, ad esempio, sono inclusi studi condotti su un gran numero di pazienti affetti da sindrome di Cornelia de Lange, sindrome di Axenfeld Rieger, sindrome di Rett e sindrome di Noonan. In molti studi si è giunti alla identificazione di importanti geni marcatori di patologia e di geni chiave nella regolazione dei meccanismi in grado di favorirne lo sviluppo.

La seconda sezione, quella sulla diagnosi, riguarda, oltre alla identificazione di nuovi geni di patologia, la correlazione tra genotipi e fenotipi e lo sviluppo di nuovi strumenti per diagnosticare una malattia rara. A questa sezione appartengono ad esempio i risultati relativi a studi su patologie correlate a ritardo mentale, neuropatie, difetti congeniti ed epigenetici, tumori rari.

Infine, nella terza sezione sono raggruppati i progetti e i relativi risultati riguardanti il trattamento e la terapia innovativa per alcune patologie rare come ad esempio il linfoma di Burkitt, nonché ricerche e approcci innovativi sull'uso di cellule staminali nella possibile cura di alcune patologie come la distrofia muscolare, la pseudoartrosi tibiale congenita associata a neurofibromatosi di tipo I, l'osteopetrosi infantile maligna.

È fondamentale sottolineare che la maggior parte dei risultati presentati sono stati ottenuti da eccellenti gruppi di ricercatori italiani 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 2011

Obiettivi dell'attività per l'anno 2011 sono completare le attività scientifiche intraprese nell'ambito di tutti i progetti finalizzati e pubblicare i risultati ottenuti.

La scadenza dei progetti è prevista per il 31/12/2011

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 presso la *George Mason University* (GMU, 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 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 corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie, melanoma e da soggetti sani.

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 2010

Nel corso del 2010 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 2010, è continuata l'attività scientifica volta all'identificazione di biomarcatori prognostici per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare, mediante analisi proteomica di campioni ematici di soggetti fumatori, nell'ambito del Progetto Help-MILD iniziato nel 2009. 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 stati condotti e sono in corso studi di validazione, i cui risultati saranno presto noti. Se confermati questi biomarcatori potranno essere utilizzati come nuovi strumenti per la diagnosi precoce dei tumori.

Ancora, sul fronte della fosfoproteomica, nel corso del 2010 è stata implementata presso l'ISS una piattaforma tecnologica di fosfoproteomica, grazie alla quale è possibile ottenere il profilo di attivazione delle vie di trasduzione del segnale di una popolazione di cellule, anche numericamente limitata come nel caso dei referti biotipici. La *facility*, che utilizza la tecnologia dei *Reverse Phase Proteomic Array* (RPPA), è stata ideata sulla base di quella realizzata grazie al lavoro svolto presso la GMU e utilizzata dagli oltre 30 giovani ricercatori italiani supportati negli anni e a tutt'oggi dal Programma. Questa piattaforma è tra i prodotti più rilevanti per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per gli sviluppi futuri del Programma in quanto di supporto ai Centri italiani per la ricerca traslazionale sul cancro. Nell'ambito del Programma inoltre, durante il 2010, sono stati avviati due importanti studi multicentrici: il primo, 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; il secondo è diretto alla validazione di un nuovo agente per fissare i tessuti biologici, prodotto e brevettato dai ricercatori americani presso la GMU, e che offre il vantaggio rispetto alla formalina di garantire la conservazione dei fosfoepitopi necessari per l'analisi fosfoproteomica, oltre che la stabilità del DNA e dell'RNA del campione.

Attività programmata 2011

L'attività programmata riguarda la validazione dei marcatori tumorali diagnostici e prognostici individuati grazie agli studi di sieroproteomica, 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 per lo sviluppo di farmaci "intelligenti" di possibile applicazione nella terapia dei tumori.

Più in dettaglio, nell'ambito della sieroproteomica, è previsto l'avvio di una serie di studi pilota che si avvarranno di una metodica basata sulle cosiddette nanotecnologie, già messa a punto negli scorsi anni e grazie alla quale è possibile identificare nei sieri dei pazienti oncologici tracce minime dei candidati marcatori tumorali, non rilevabili con strumenti di analisi convenzionali. Per quanto riguarda la fosfoproteomica, si prevede di concludere le attività sperimentali dei due studi multicentrici avviati nel corso del 2010, che porteranno da una parte alla validazione del nuovo agente fissante come descritto e dall'altra all'identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta alla chemioterapia in pazienti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto. Oltre all'attività sperimentale svolta presso la *George Mason University* e nei Centri italiani coinvolti nel Programma, nel corso del 2011 è prevista la realizzazione di un evento formativo in forma di un corso estivo dal titolo "*Bench to Bedside Cancer Research*" che, ormai alla sua terza edizione, vedrà la partecipazione di ricercatori di fama internazionale nel settore della ricerca traslazionale in campo oncologico e che sarà aperto ai borsisti del Programma e a studenti universitari americani e italiani.

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 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 nel Rapporto ISTISAN 09/5 (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*).

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 Chiron Corporation (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron ha concluso 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 (*V3 loop*) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T helper. Per quanto concerne l'efficacia la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli, *et al.*, *Vaccine*). Sulla base di questi risultati promettenti è stato organizzato un trial clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env.

Resoconto attività 2010

Il programma è terminato ed è stata finalizzata una bozza per un nuovo accordo fra ISS e Novartis che prevede la prosecuzione degli studi oggetto del precedente accordo il cui scopo ultimo è l'ottenimento di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. In particolare, nel prossimo triennio sono previsti studi *in vitro* volti ad elucidare l'interazione e il legame della proteina Tat con l'Env della Novartis allo scopo di ottimizzare il disegno, la preparazione e la conduzione di *trial* clinici preventivi e terapeutici di fase I basati sull'immunizzazione con Tat e Env in combinazione. A questo riguardo sono previsti anche nuovi esperimenti di tossicità e immunogenicità *in vivo* (topo, coniglio e/o ratto), utilizzando lo stesso schema di immunizzazione che verrà utilizzato nei trial clinici, da eseguirsi in ambiente certificato GLP, come richiesto dalle attuali norme italiane ed europee.

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 2010

Nel 2010 è proseguita la collaborazione istituzionale con la NLM 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 2011

Nell'ambito della collaborazione istituzionale con la 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: 100mila 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, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), a cui hanno partecipato gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland, è stata 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 erano 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. L'obiettivo di questi vaccini è stato quello di indurre risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, potessero assicurare o la fase precoce dell'infezione o il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e quindi, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV ad individui sani.

In particolare, la formulazione dei candidati vaccinali selezionati da AVIP si è basata su due strategie fondamentali. In un primo approccio il vaccino era costituito da una proteina regolatoria (Tat o Nef) e una proteina strutturale (Env V2 delecto - 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 stata la valutazione del contributo del singolo gene regolatore nell'indurre immunità protettiva sia di tipo cellulare che umorale (anticorpi neutralizzanti).

Un secondo approccio che voleva mimare il vaccino basato sul virus vivo attenuato, ha considerato invece la combinazione di molteplici proteine sia strutturali che regolatorie.

- Multi-HIV antigeni/epitopi [geni rev, tat, nef, gag (p17, p24), e più di 20 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH).
- HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (nef, rev, tat, gag, rt, env).

Nel corso della conduzione del progetto, AVIP ha sinergizzato le proprie risorse economiche e scientifiche con altri progetti nazionali e internazionali già esistenti quali: Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV), ii) Agenzia svedese per lo sviluppo e cooperazione (SAREC)/SIDA), iii) programmi bilaterali con Paesi in via di sviluppo (Italia-Sudafrica, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e Network europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN, EUROPRISE).

Resoconto attività 2010

Il progetto è terminato il 31 gennaio del 2010 con il raggiungimento di tutti gli obiettivi prefissati. Sulla base dei risultati ottenuti in AVIP, sono stati fatti o sono attualmente in corso diversi *trial* clinici in Italia (*Preventive HIV-1 vaccine* (ISS P-001); *Preventive HIV-1 vaccine* (ISS P-001); *Therapeutic HIV-1 vaccine* (ISS T-002); *Preventive HIV-1 vaccine* (ISS P-002) o in Sudafrica (*Therapeutic HIV-I Vaccine II* (ISS T-003)). Inoltre, nel 2010 sono state continuate le seguenti attività già iniziate nel corso di AVIP e riguardanti:

- gli studi epidemiologici, virologici e immunologici sulla storia naturale dell'infezione di HIV in questi Paesi e incrementerà l'attività di *capacity building* di siti per la sperimentazione vaccinale di fase II e in particolare di *training* del personale delle strutture locali e di trasferimento delle procedure e metodologie necessarie alla sperimentazione;
- monitoraggi delle scimmie inoculate con SHIV-1157ipd3N4 di *clade* C per determinarne la patogenicità e quindi generare un clone molecolare. A questo proposito, al sacrificio, PBMC,

tessuti mucosali e linfoidi sono stati prelevati e debitamente conservati per isolamento di virus da tessuti mucosali e linfoidi considerati come potenziali *reservoir* di virus;

- 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

Per quanto riguarda la gestione degli Archivi e Banche dati continuerà l'intenso lavoro per la gestione delle stesse.

- *Archivio Preparati pericolosi*

Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal CSC, 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, dell'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

- *Inventario Sostanze chimiche*

L'art. 9 della L. del 23/12/1978, 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.

- *Banca dati cancerogeni*

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, affiancandogli 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, lo IARC, il *Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

– *Banca dati bonifiche*

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).

– *Banca dati sensibilizzanti*

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 2010

Nell'anno è stata effettuata attività di segretariato con validazione di 268 nuove sostanze registrate, 12 richieste annullate, 49 comunicazioni a mezzo fax, quotidiana assistenza telefonica e via e-mail con 395 consulenze.

Sono state fornite specifiche informazioni connesse all'archivio preparati pericolosi in occasione di convegni e workshop.

Inoltre, il personale dei CAV abilitati secondo DL.vo 14/3/2003 n. 65, sta testando la versione Beta nel nuovo sito attraverso l'attività di 65 abilitati con competenze mediche.

Per l'Archivio preparati pericolosi si prevede la messa online del nuovo sito entro marzo 2011.

Per l'invio delle notifiche da parte delle aziende, si sta lavorando con i tecnici del SI del SIDBAE per l'immissione dei dati via web.

Attività programmata 2011

Per l'anno 2011 (entro fine febbraio), si prevede la messa online del nuovo sito della banca dati. Per quanto riguarda l'invio delle notifiche da parte delle aziende si sta lavorando con i tecnici del Settore Informatico – SIDBAE per l'immissione dei dati via web; si pensa che possa essere possibile per l'estate prossima, mentre per il momento si utilizzerà ancora il client ISS Formula.

Continuerà l'attività di controllo sulla conformità dei dati con le relative comunicazioni alle ditte interessate.

Verrà inoltre predisposto un accesso per gli isepttori regionali che permetterà loro di vedere se il preparato è presente, la regolarità del link in esso contenuto ma non sarà visibile il contenuto della scheda.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

L'immunoterapia dei tumori rappresenta una sfida alla quale partecipa un numero rilevante di gruppi di ricerca in tutto il mondo. In questi ultimi anni, infatti, 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.

Inoltre, l'importanza dell'immunoterapia clinica sperimentale è stata più volte sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenziali ricadute sanitarie, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. Sebbene i ricercatori italiani, in questo settore, occupino un posto di sicuro rilievo, alla ricchezza di conoscenze non corrisponde un'adeguata capacità di intervento in ambito clinico. I motivi di questo ritardo sono derivati dalla mancanza di iniziative sistematiche per la creazione di strutture idonee a stimolare il passaggio dalla sperimentazione preclinica all'applicazione clinica, nonostante i livelli di eccellenza raggiunti dalla ricerca di base in questi settori. Di conseguenza, la prosecuzione di questo progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuna 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, inoltre, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. Un importante contributo alla possibilità di trasferimento dei risultati della ricerca alla clinica, è stato portato avanti, nell'ambito di questo progetto, mediante l'attivazione dell'officina farmaceutica FaBioCell che ha recentemente ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di farmaci per terapia cellulare. L'attività di FaBioCell consisterà nella preparazione in condizioni GMP, come richiesto dalla normativa vigente, di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative soprattutto nel settore dell'immunoterapia dei tumori in collaborazione con centri clinici.

FaBioCell si propone, infatti, come centro pubblico di riferimento per lo sviluppo di progetti clinici derivanti dalla ricerca italiana oltre che dalla ricerca interna all'ISS. 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 riguarda 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 svolte 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 21/7/2006) che internazionale (partecipazione alle fasi preparatorie per la costruzione delle infrastrutture europee di ricerca nel settore della biomedicina, con particolare riferimento a EATRIS, e al relativo nodo italiano *Italian Advanced Translational Research Infrastructure* – IATRIS, e a ECRIN).

Resoconto attività 2010

Attività relative a FaBioCell

Nel mese di agosto 2010 è stata effettuata, da parte degli ispettori designati dall'AIFA secondo la normativa vigente, l'ispezione di follow-up finalizzata all'accertamento della rimozione delle deviazioni riscontrate nella prima ispezione per l'accertamento della conformità dell'officina ai requisiti di GMP. Nel corso della visita è stata riscontrata la completa rimozione delle principali deviazioni e sono stati invece considerati ancora non completamente risolti solamente alcuni dettagli organizzativi relativi all'approvvigionamento delle materie prime e alla registrazione di parametri strumentali. Le non conformità sono state risolte e la relativa documentazione è stata inviata all'AIFA che, esaminato il dossier, ha emesso il Decreto di autorizzazione alla produzione di farmaci per terapia cellulare. Contemporaneamente è stato redatto l'*Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), relativo alla 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. Il documento è stato sottoposto alla valutazione della "Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase 1" come parte del dossier relativo alla sperimentazione clinica descritta al punto 2.

Attività di ricerca clinica in studi coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia

Nel corso del 2010 è stato sviluppato il progetto dello studio clinico di fase I "*IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients: a phase I clinical study*". Lo studio è stato recentemente autorizzato dalla Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I e inizierà nel corso del 2011.

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 21/7/2006 – 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 2010 anche nell'ambito della partecipazione dell'ISS alle attività del Network Italiano per le Bioterapie Antitumorali (NIBIT).

Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee.

Il Dipartimento BCN ha partecipato alle fasi preparatorie finali dei seguenti progetti europei per infrastrutture di ricerca:

- EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), con leadership del WP8 (*Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*);
- ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), con leadership del WP4 (*GMP facilities for biotherapy*). Il gruppo ha recentemente aperto una fase sperimentale per la gestione di progetti pilota nazionali della IATRIS nel settore della medicina traslazionale, come indicato nel sito www.iatris.it.

Attività programmata 2011

Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati

È previsto, per l'anno 2011, l'avvio del primo studio clinico di fase I basato sull'inoculo intraliesionale di IFN-DC, dopo trattamento chemioterapico, in pazienti oncologici mediante l'uso del prodotto cellulare sviluppato nell'officina farmaceutica FaBioCell. Il rationale 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*). Lo 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), stadio IIIc-IV non operabile e trattabile con chemioterapia; ii) carcinoma dell'ano recidivante; iii) carcinoma della cervice uterina (inoculo di IFN-DC nelle lesioni tumorali residuali dopo chirurgia); iv) metastasi locali dei tumori della testa e del collo. Il dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione è stato recentemente autorizzato dalla Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione clinica di fase I. L'arruolamento dei pazienti partirà non appena ottenuta l'autorizzazione del Comitato etico dell'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), centro clinico in cui verranno arruolati e trattati i pazienti. 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.

Nell'ambito del progetto "*Novel anticancer strategies based on the use of patient-derived cell drug in combination with chemotherapy*" sono stati inoltre proposti due ulteriori studi clinici di fase I rispettivamente in pazienti con carcinoma della cervice (CC) e linfoma non-Hodgkin (NHL). I pazienti con CC verranno vaccinati con IFN-DC caricate con antigeni di HPV mentre per i pazienti con NHL sono previsti due tipi di vaccinazione con IFN-DC non caricate o caricate con corpi apoptotici ottenuti dal tumore autologo. Nel corso del 2011 verranno condotte le prove necessarie alla convalida della sicurezza e dell'efficacia dei due nuovi farmaci cellulari e la preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria per l'autorizzazione delle nuove sperimentazioni cliniche. Lo scopo finale di queste sperimentazioni è di dimostrare la sicurezza dei nuovi prodotti cellulari sperimentali basati sull'uso di cellule autologhe e ottenere possibili prime indicazioni sul potenziale interesse terapeutico di una combinazione tra la chemioterapia e l'immunoterapia in pazienti oncologici, anche mediante il monitoraggio immunologico dei pazienti stessi.

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per ACC) e internazionale

Verranno ulteriormente sviluppate 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-istituzionali"), 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.

Il Dipartimento continuerà a seguire la fase di transizione per la costituzione e lo sviluppo di EATRIS. Il gruppo ha recentemente aperto una fase sperimentale per la gestione di progetti pilota nazionali della IATRIS nel settore della medicina traslazionale, come indicato nel sito

www.iatris.it, che fornirà indicazioni importanti sulle capacità dell'infrastruttura IATRIS di rispondere ai progetti degli utenti nazionali.

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, Autorità Regolatoria per l'Italia, e per numerosi aspetti l'ISS che, agendo in sinergia, assicurano 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 rispettivamente alla parte di qualità, non clinica e clinica). 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 e dell'Istituto (legato all'AIFA da specifici Accordi di collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA stessa, al fine di valutare la conformità alle GMP. L'Accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e l'allora Ministero della Sanità/Salute 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 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 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 2010

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 2009, 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 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 2010 sono state effettuate 27 ispezioni ad Officine che producono Specialità medicinali e 19 ispezioni ad Officine produttrici di API, per un totale di 46 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 inferiore rispetto all'anno precedente ma tutte le ispezioni richieste nel 2010 sono state effettuate nei tempi debiti. Da sottolineare che formalmente le attività dal periodo marzo 2010 al periodo dicembre 2010 sono state effettuate senza una specifica presenza di un accordo formale con l'AIFA, ma nelle more del rinnovo della convenzione stessa, scaduta a febbraio 2010.

Attività programmata 2011

Nell'ambito dell'accordo novembre 2008-novembre 2009 (prorogato 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. A seguire, attività da marzo 2010 a dicembre 2010 si è svolta nelle more del rinnovo della nuova convenzione, che è in fase di finalizzazione nel momento in cui tale relazione viene redatta. In ogni caso, per il 2011, 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 erano leggermente aumentati di numero. Pertanto nel periodo a cui la nuova convenzione farà riferimento per il 2011, il programma è di effettuare tutte le ispezioni che l'AIFA richiederà sino ad un massimo di circa 80 ispezioni.

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.

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 2011 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 2011 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB inerenti alla collaborazione con l'AIFA.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

ISS come autorità competente per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. È quindi evidente come questa attività richieda delle competenze specifiche di tossicologia, mutagenesi, farmacologia previsionale, farmacocinetica, sicurezza virale e qualità. Tali competenze sono ben rappresentate nell'ISS, tanto che i DL.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di fase I da condursi sul territorio nazionale. Per l'espletamento di tale adempimento, presso l'ISS è stata istituita la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I. La Commissione, a sua volta, si avvale di esperti appartenenti ai vari Dipartimenti dell'ISS per la valutazione degli aspetti di qualità, non clinica e clinica.

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita e innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*.

Per questa ragione, negli ultimi anni l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

Resoconto attività 2010

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 dell'anno 2010.

Nell'arco dell'anno sono state ricevute 64 domande di autorizzazione e oltre 110 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

L'aumento del carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso dell'anno si è avvalsa 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 si è avvalsa del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento FARM.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 36 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. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Nel corso del 2010 è stata aggiornata la lista degli esperti dell'ISS ed è stato svolto un primo corso di formazione (Corso formativo per la valutazione degli aspetti di Qualità, Non clinica e Protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I).

Alcuni esperti sono stati inoltre inviati a corsi di aggiornamento organizzati dall'EMA.

In quanto autorità competente, l'ISS ha ritenuto importante promuovere il dibattito su alcuni dei principali aspetti etici, scientifici e regolatori relativi alla sperimentazione clinica di fase I. In collaborazione con AIFA, pertanto, nello luglio 2010 è stato organizzato il workshop "Aspetti scientifici, etici e regolatori delle sperimentazioni cliniche *early phase*" con l'obiettivo di creare un forum di discussione e confronto tra organismi regolatori, comunità scientifica e Industria sul tema della sperimentazione clinica di fase I.

Attività programmata 2011

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 2011 si prevede di riorganizzare 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.

Si prevede di proseguire con l'attività di formazione e aggiornamento degli esperti organizzando corsi specifici per le diverse parti del dossier di autorizzazione.

Banca di campioni biologici

Tradizionalmente l'epidemiologia e la sanità pubblica hanno rivolto la loro attenzione ai determinanti ambientali e/o comportamentali delle patologie, con difficoltà a contemplare, nella gamma delle variabili esplicative, fattori di rischio "non modificabili" quali ad esempio i marcatori genetici.

In anni recenti, i progressi nel campo della genomica, che hanno riguardato non solo le tecniche di laboratorio per l'analisi delle strutture molecolari di migliaia di campioni ma anche i metodi statistici, hanno creato le condizioni per incorporare le informazioni genetiche nel classico frame-work degli studi epidemiologici.

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cosiddette "complesse" necessita di campioni biologici, di dati clinici e di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a considerevole numero di soggetti partecipanti. Per quanto concerne gli aspetti di sanità pubblica, la disponibilità di campioni biologici su cui si possano analizzare biomarcatori di suscettibilità, biomarcatori di esposizione e endofenotipi di malattia riveste una importanza cruciale per la definizione dei profili di rischio individuali e per la individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio.

Dato il numero elevatissimo di variabili considerate (demografiche, cliniche, biologiche), sia la ricerca che la sorveglianza devono arruolare un numero elevato di soggetti per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di gruppi di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente), sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la messa a punto di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del progetto Cuore avevano portato a collezionare siero di campioni di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni novanta ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato numerose e importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stato quindi creato

all'interno del CNESPS dell'ISS nel 2008 una banca per la raccolta e crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è 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 sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a -80°C sono inoltre contenuti i campioni di urine per lunga conservazione. Nei tre freezer a -30°C sono contenuti campioni di urine per le determinazioni da effettuare in tempi brevi, i campioni di DNA estratti nell'ambito dello studio caso-controllo annidato nella coorte longitudinale del Progetto CUORE, campioni di siero di studi di popolazione generale.

I freezer a -80°C 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 possa essere mantenuta tramite i vapori di azoto.

Il parcellizzare i diversi materiali biologici in più aliquote di minimo volume in *paillette* permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone 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 e 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 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.

Al momento attuale afferiscono alla banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- Il Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008 il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana e ricercare nuovi fattori di rischio; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui.
- Il Progetto IPREA, e il Progetto DEMENZE il cui obiettivo è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- Il Registro Nazionale Gemelli, il cui obiettivo è quello 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 attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.000 gemelli.

- Il Progetto ESEN, il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.

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.

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.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *Hub* Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute, è inserito nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

Resoconto attività 2010

Nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*, sono stati raccolti e stoccati i campioni biologici di 2.650 persone di età compresa fra 35 e 79 anni, arruolate ed esaminate nelle seguenti regioni: Lazio, Piemonte, Marche, Umbria e Veneto. Lo studio comprensivo della conservazione del materiale biologico è stato approvato dal comitato etico dell'ISS in data 23/11/2009. 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 fra fattori di rischio e malattia.

Il materiale biologico è stato stoccato in paillettes seguendo le procedure descritte nella parte generale dello studio.

Nella stessa popolazione sono stati raccolte le urine delle 24 ore e i campioni di urine sono stati stoccati e vengono conservati in freezer a -80°C.

Sono stati resi disponibili 4.840 campioni di siero (selezione ed estrazione dei campioni, recupero degli elenchi degli esaminati nel 1993-96) per la valutazione della creatinina sierica che viene determinata presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Dal punto di vista tecnico sono state mantenute le migliori condizioni di stabilità per il buon funzionamento della BioBanca (controllo dell'azoto liquido, controllo dei backup dei contenitori e dei freezer, controllo delle elettrovalvole).

Attività programmata 2011

Proseguirà 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/HES, nelle seguenti Regioni: Campania, Lombardia, Trentino, Abruzzo, Toscana. Il materiale biologico verrà stoccato in *paillette* seguendo le procedure standardizzate già descritte.

Durante il 2011 verranno implementate le informazioni sulle banche 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.

Nel corso del 2011 verrà avviato il progetto Piccoli+ “Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati”, finanziato dal CCM (Lazio Regione capofila) che consiste nell'arruolamento, nella raccolta di materiale biologico e nel follow-up per il primo anno di vita di una coorte di 2.000 nati in quattro città italiane (Torino, Trieste, Firenze, Roma). Il progetto si propone di stimare, attraverso una sorveglianza prospettica, la frequenza di fattori predittivi per la salute del bambino nonché l'incidenza nel primo anno di vita di condizioni morbose ad elevata frequenza. Verrà effettuato un prelievo di sangue da cordone nei neonati e di sangue venoso dalle madri. Lo stoccaggio dei campioni opportunamente etichettati, provenienti dalle singole unità operative, avverrà presso la banca biologica del CNESPS; questi saranno conservati in un freezer a -80°C e in vapori di azoto liquido, in attesa di essere successivamente analizzati.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di *Transmissible Spongiform Encephalopathy* (TSE) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinicopatologici, le differenze tra i ceppi associati con TSE ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con TSE.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di TSE umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno inoltre caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Resoconto attività 2010

Nel 2010 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione di ceppi atipici di encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e di ceppi tipici di riferimento in topi transgenici knock-in, esprimenti le diverse combinazioni alleliche al residuo 129 della proteina PrP (129MM, 129MV e 129VV).

In particolare, abbiamo completato la parte relativa alla trasmissione primaria di un caso classico di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD) eterozigote in posizione 129 della proteina prionica associato con PrPTSE di tipo 1 (forma non glicosilata Mr=21 kDa), e di un caso atipico di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD) eterozigote al 129 e con PrPTSE di tipo 2 (forma non glicosilata Mr=19 kDa).

Per ogni inoculo (intracerebrale) sono stati utilizzati circa 60 animali appartenenti a ciascun genotipo (20 per genotipo, 129MM, 129MV e 129VV).

Nel gruppo degli animali infettati con il caso sCJD MV1 non ci sono più individui viventi. La percentuale di animali ammalati per ciascun genotipo e il tempo di incubazione degli animali morti con quadro clinico riconducibile ad encefalopatia trasmissibile sono analoghi a quelli pubblicati da altri autori a seguito di inoculazione di casi di sCJD dello stesso tipo e dimostrano che questa tipologia di casi è associabile allo stesso tipo di ceppo infettante.

Per quanto riguarda il caso MV2 atipico l'osservazione clinica degli animali è ancora in corso e non vi sono dati definitivi.

Attività programmata 2011

Durante il 2011 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2010 con lo sCJD MV2 atipico e alla loro morte ci occuperemo di definire mediante analisi biochimiche e istologiche il fenotipo della malattia.

Per quanto riguarda gli animali inoculati con il caso sCJD MV1, durante il 2011 effettueremo le analisi neuropatologiche e biochimiche volte a caratterizzare la malattia.

Questa attività consentirà di comparare il caso atipico con i casi classici di sCJD già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

I DM, 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 2010

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 DM. Nel corso del 2010 sono stati emessi 94 certificati di tipo e 111 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, 93/42/CEE e 2007/47/CEE.
- Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le Regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2010 sono stati emessi 31 pareri.
- Controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2010 è stata evasa una pratica 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. Nel corso del 2010, per motivi di riorganizzazione di diverse ditte fabbricanti di DM, non sono state effettuate ispezioni, che risultano tuttavia programmate per i primi mesi del 2011. Si sono svolti, invece, 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 a Roma (organizzato presso l'ISS stesso), e uno a Monaco della durata di due giorni ciascuno.

Attività programmata 2011

Nel corso del 2011 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 DM. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di DM innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui DM; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui DM 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 sia ai DM attualmente certificati che a quelli che dovranno successivamente essere controllati e/o certificati.

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 EpiSouth (2006-2010) è stato 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, 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) è stata co-finanziata dalla Commissione Europea (DG SANCO), mentre il Progetto EpiMed (Ministero della Salute italiano) ha supportato la partecipazione dei Paesi non-europei.

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 27 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 di Macedonia [Repubblica Ex Jugoslava di Macedonia, *Former Yugoslav Republic of Macedonia – FYROM*], Israele, Giordania, Kososvo, Libano, Libia, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, Siria, Tunisia, Turchia), che hanno nominato un totale di 65 *Focal Point* (30 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).

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*).

Il Progetto EpiSouth si è concluso a giugno 2010 ma, per consolidare ed estendere i risultati raggiunti, il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato il 15 ottobre 2010.

L'obiettivo di EpiSouth Plus è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Balcani attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 della WHO.

Il Progetto intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Rete EpiSouth.

Il Progetto si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo EuroMed-Unione per il Mediterraneo ed è supportato da diversi enti finanziatori: DG EuropAid e DG SANCO della Commissione Europea, Ministero della Salute italiano, ECDC.

Diverse aree di attività sono state identificate e saranno sviluppate durante il progetto, attraverso pacchetti di lavoro (*Work Package*, WP) coordinati congiuntamente da un Istituto di Sanità Pubblica, o dal Ministero della Sanità, di un Paese membro della UE e di un Paese non appartenente alla UE. In particolare:

- Coordinamento del progetto (WP1)
- Divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2)
- Valutazione del progetto (WP3)
- Rete di Laboratori Regionali di Riferimento per il Mediterraneo (WP4)
- Interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (*Generic preparedness plan*) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5)
- Sistema di allerta precoce ed *Epidemic intelligence* transfrontiera (WP6)
- Raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali/internazionali che possano facilitare/interferire il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005 (WP7).

La partecipazione a reti europee già esistenti su argomenti specifici sarà promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

I principali risultati conseguiti dal Progetto nel 2010 sono:

- Il coordinamento ha comportato, oltre alla gestione del sito web e della piattaforma di lavoro, l'organizzazione tecnico-scientifica e logistica del IV Meeting del Progetto e della Conferenza *on Communicable Diseases and Public Health in the Mediterranean and Balkans* (ISS, Roma, 21-23 aprile 2010 (circa 150 persone in totale))
- Estensione della Rete EpiSouth-EpiMed (da nove Paesi della UE a 27 Paesi della UE e non-UE);
- Produzione di bollettini e-web riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani);
- Messa a punto del prototipo della piattaforma di *Epidemic Intelligence* per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete;
- Produzione di quattro *Strategic Document* relativi ai quattro settori di intervento del Progetto (*Training, Cross Border Epidemic Intelligence, Vaccine Preventable Diseases and Migrants, Crossborder emerging zoonoses*).

Resoconto attività 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 è terminato 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 due proroghe. Il Progetto EpiMed terminerà il 31 maggio 2011.

Con tale premessa è comprensibile come le attività progettuali dell'ultimo semestre di Progetto siano state 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 è stata l'attività dedicata alla finalizzazione dei quattro Documenti strategici (*Epidemic intelligence* transfrontiera; Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti; Epidemiologia e preparazione a infezioni zoonotiche emergenti transfrontiera; Formazione in epidemiologia applicata e di campo) che sono stati presentati alla Conferenza EpiSouth su Malattie trasmissibili e Sanità pubblica nel Mediterraneo e nei Balcani che si è svolta in ISS a Roma dal 21 al 23 aprile 2010.

Come appena citato, uno sforzo particolare è stato dedicato all'organizzazione della Conferenza EpiSouth che ha previsto la partecipazione di circa 150 delegati (tra i quali i 65 *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 è stata 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:

Per quanto riguarda il consolidamento delle attività avviate durante la prima fase del progetto, i risultati sono:

- 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.

Per quanto riguarda i 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 Regulation* (WHO, IHR-2005).

Attività programmata 2011

In accordo con quanto descritto in precedenza, le attività programmate per il 2011 sono orientate all'avvio di questa nuova fase progettuale sia in termini organizzativi che tecnico-scientifici.

Il primo meeting dello *Steering Committee* è previsto per il febbraio 2011 presso la DG SANCO della Commissione Europea e in quella sede verrà raccolto il consenso su tutti i documenti di progetto atti ad avviare i vari settori di attività (*Work Plan* per la prima annualità, *Dissemination Plan*, *Evaluation Plan*, ecc.).

Considerata la complessità del Progetto, dovuta sia al numero rilevante di partner coinvolti, sia alle diverse attività da implementare in forte coordinamento l'una con l'altra, non sorprende che gli aspetti gestionali siano particolarmente onerosi.

Il primo semestre dell'anno sarà dedicato perciò alla stesura degli accordi e dei piani di attività e dei documenti progettuali sopra citati.

Particolare attenzione verrà dedicata all'organizzazione del Progetto e alla definizione dei ruoli dei vari organi (*General Assembly, Steering Committee, Advisory Board, Focal Point, Work Package Steering Team* ecc.).

I co-leader dei Pacchetti del Progetto saranno invece impegnati ad avviare le attività previste per i nuovi settori progettuali sopra menzionati.

In particolare sono previste riunioni tecnico-scientifiche di approfondimento per i WP *steering team* (da giugno 2011), il primo Workshop con sessioni formative (ISCHIII-Madrid, settembre 2011), il Meeting con gli esperti per individuare i criteri di selezione per i Laboratori del Network (IP-Parigi, settembre 2011), la prima indagine atta a verificare le necessità da supportare per facilitare l'implementazione delle *International Health Regulation 2005* (maggio 2011), il nuovo sito per EpiSouth Plus (aprile 2011).

Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del Dipartimento MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Il progetto si concluderà in aprile 2011 e ha avuto lo scopo di sottoporre i 25 gruppi partecipanti da tutta Europa 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*. Le diagnosi sono state effettuate su campioni ciechi e di controllo sia isolati che in matrici organiche e ambientali. Il progetto ha dato luogo ad una nuova iniziativa che è stata approvata dalla DG-SANCO per continuare a mantenere attiva la rete creata per questo progetto e al contempo continuare i controlli di qualità.

Resoconto attività 2010

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 e ha contribuito alla collezione di batteri potenzialmente utilizzabili a scopo bioterroristico mediante deposito dei ceppi presso l'unità del *Robert Koch Institute* di Berlino. Inoltre le collezioni di batteri patogeni di classe A in nostro possesso derivanti dai controlli di qualità eseguiti in questo progetto sono state riconsegnate e stoccate per i futuri progetti e come controlli di riferimento per ogni attività dedicata al controllo di agenti potenzialmente utilizzati per attacchi terroristici.

Attività programmata 2011

Il progetto prevede un meeting finale delle unità partecipanti ad aprile 2011 e la rendicontazione finale delle ricerche. Inoltre si passerà al prossimo progetto finanziato dalla DG Sanco che prevede la fusione con un altro gruppo di unità partecipanti che tratterà anche la diagnosi degli agenti virali di classe A.

EU Joint Action: health examination survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i Paesi dell'UE, 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, e le azioni comuni rivolte a contrastare le malattie cronico-degenerative, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli Stati membri, 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 standardizzata. 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 USA per valutare lo stato di salute della popolazione generale. 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.

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 della popolazione generale, 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);
- la descrizione di 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) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- 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;
- il monitoraggio attraverso la misurazione di alcuni indicatori, come la eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, quindi rivolti a tutta la popolazione, inclusi i migranti. 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, dieci 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 cronico-degenerative.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009.

Nella primavera e nell'autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli Venezia Giulia e in Molise. 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, è stato approvato dal centro di coordinamento europeo. Misure antropometriche e pressione arteriosa vengono misurati; abitudini e stili di vita vengono raccolti attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sull'attività fisica e sull'abitudine al fumo, nonché alla esposizione sul fumo passivo; gli esami strumentali includono l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni vengono somministrati questionari per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein e ADL-IADL); le 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 il 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, inclusivo 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.

Resoconto attività 2010

Il protocollo e il manuale delle operazioni sono stati tradotti in inglese e discussi assieme agli altri Paesi europei che contribuiscono alla *Joint Action*. Al fine di valutare in modo più approfondito lo stato di salute della fascia di età più anziana è stata identificata la metodologia per la valutazione della capacità cognitiva e della performance fisica da implementare nella fascia di età superiore a 65 anni in modo da avere una visuale più ampia non solo di alcune patologie cronic-degenerative dell'età media, come malattie cardio-cerebrovascolari, diabete, obesità, bronco-pneumopatie cronic-ostruttive, ma anche dei disturbi cognitivi e della disabilità in età avanzata. È stata aggiunta un'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 della popolazione.

Nel 2010 l'indagine è stata condotta in sette Regioni italiane: sono state esaminate, nella fascia di età 35-79 anni, 632 persone nel Lazio, 680 persone in Piemonte, 253 persone nelle Marche, 226 persone in Umbria, 679 in Veneto; nella fascia di età 25-64 anni sono state esaminate altre 200 persone in Veneto. 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 sulla miglioramento dello stile di vita.

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. Per tutte le Regioni sono stati determinati il sodio, il potassio la creatinina e lo iodio nelle urine delle 24 ore.

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 e una leggera riduzione del valor medio della pressione arteriosa sistolica e diastolica. I dati sono stati presentati alla IV Conferenza di Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari.

Attività programmata 2011

Verranno inviati al Centro di coordinamento europeo di Helsinki 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 nei diversi livelli dello stato socio-economico, nei migranti, nelle popolazioni urbane e rurali.

Verrà discussa a livello europeo l'inclusione di altri indicatori comuni ai vari Paesi.

Proseguiranno le operazioni di screening in Lombardia, Toscana, Campania, Trentino e Abruzzo seguendo le stesse procedure e metodologie descritte nel manuale delle operazioni.

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 (VI Programma Quadro – *DG Reserach and Innovation*) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del FARM, il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Le attività del Network (*European AIDS Treatment Network*, NEAT) sono focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle coinfezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT 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 è strutturato in quattro aree principali:

- 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 44 istituzioni partner in 16 Paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità Europea nella 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 2010

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.

Le attività di ricerca clinica sono portate avanti attraverso gli *Integration Grant*, che comprendono oltre 20 progetti approvati.

Nel 2010 NEAT ha completato tutte le procedure inerenti l'implementazione del primo grande *trial* randomizzato pan-europeo (NEAT-001) che compara due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale, e che coinvolge 92 siti clinici in 15 Paesi della comunità europea.

È stato realizzato il sito web che descrive le attività di NEAT, oltre che dare un continuo aggiornamento sulle novità nel mondo della ricerca sull'HIV/AIDS (www.neat-noe.org).

Nel 2010, è iniziato uno studio osservazionale sull'epidemiologia, il decorso naturale e le strategie di trattamento dei pazienti HIV positivi con co-infezione da epatite C in Europa. Questo gruppo collaborativo ha prodotto una imponente quantità di lavori scientifici, oltre alle linee-guida europee sul trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti HIV+.

Attività programmata 2011

Si prevede di continuare l'attività di integrazione scientifica e di ricerca tra i partner, con il finanziamento competitivo di studi clinici (*Integration Grant 2011*) che coinvolgeranno diversi partner europei, tramite un nuovo bando nella seconda metà dell'anno.

Per quanto riguarda lo studio clinico NEAT-001, si prevede di terminare entro il mese di luglio l'arruolamento degli oltre 800 pazienti che parteciperanno allo studio e che verranno seguiti per tre anni. In questo studio randomizzato, che prevede la partecipazione di oltre 90 centri clinici e di 35 partner di NEAT, è collegata una serie importante di sottostudi di laboratorio e clinici di estrema rilevanza scientifica.

Nel corso del 2011 continuerà l'attività del gruppo di partner che lavorano sugli aspetti clinici e terapeutici della coinfezione HIV/HCV.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

HIV/AIDS, malaria e tubercolosi (le cosiddette *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'UE 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 Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR).

L'EDCTP-EEIG si compone di tre organi:

– **Assemblea**

Principale organo decisionale dell'EEIG, delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.

– **Partnership Board**

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.

– **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 2010

L'ISS è rappresentato, in seno all'Assemblea degli Stati membri, dal Direttore del Dipartimento FARM, su delega del Presidente. 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.

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'UE. 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.

Attività programmata 2011

Per il 2011, grazie a un ri-finanziamento ottenuto dalla Commissione europea (DG *Research*), per un importo quinquennale di dieci milioni di euro, l'EDCTP lavorerà, in stretto contatto con gli Stati membri per far partire la seconda fase (EDCTP-2). Durante questo tempo, il Segretariato, basato a L'Aia, lavorerà per migliorare l'attività di coordinamento delle attività di ricerca clinica in Africa sulle tre malattie (AIDS, TB, malaria) e potrà anche lanciare alcuni *call* competitivi, il cui presupposto, tuttavia, sarà il co-finanziamento dei Progetti.

Il sistema di sorveglianza PASSI

Il PSN 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: un network nazionale, che tende ad operare come una comunità di servizi e professionisti che imparano a fare e fanno la sorveglianza. In PASSI, una specifica attenzione 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, i cui nominativi sono estratti dalle anagrafi delle ASL, mediante un campionamento casuale stratificato per sesso ed età. La rilevazione (generalmente da 25 a 35 interviste al mese per ASL) avviene continuativamente durante tutto l'anno. I dati raccolti sono registrati, in forma anonima, direttamente dalle ASL, e immessi via Internet in un database nazionale. Il trattamento dei dati avviene nel rispetto della 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: stato di salute percepito, attività fisica, abitudine al fumo, abitudini alimentari, consumo di alcol, sicurezza stradale, rischio cardiovascolare, screening oncologici, vaccinazioni contro l'influenza e la rosolia, salute mentale, incidenti domestici, attenzione e *counselling* degli operatori sanitari. Sono sperimentati altresì moduli opzionali, che le Regioni possono adottare per rispondere a specifiche esigenze (es. quelli aggiuntivi sulla sicurezza sul lavoro, sull'ambiente), o come parte della risposta a problemi emergenti, come l'epidemia da virus influenzale A/H1N1 nel 2009 o le conseguenze del sisma del 6 aprile 2009 in Abruzzo.

Viene prodotto il software per l'analisi standard dei dati e ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni 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 qualità della rilevazione, ASL per ASL.

Network

I team aziendali sono guidati da Coordinatori aziendali, che partecipano a un gruppo di lavoro regionale che è, a sua volta, guidato da un Coordinatore regionale. Questa figura si connette ad un Referente regionale che svolge il ruolo di raccordo tra la sorveglianza e le esigenze dell'istituzione Regione.

A livello centrale, la Direzione del CNESPS, avvalendosi di uno staff dedicato, affiancata da un Gruppo tecnico formato da consulenti, coordina il sistema.

Gli scambi all'interno del network avvengono attraverso vari canali e con diverse modalità:

- 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; al suo interno è previsto anche un forum che consente il confronto e la discussione;
- web site (<http://www.epicentro.iss.it/passi/>) che riporta, settimana dopo settimana, notizie e documenti utili al network PASSI, ma giudicati potenzialmente utili anche per professionisti esterni a questa rete;
- 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, del gruppo tecnico e con gruppi di interesse;
- *site visit* per monitorare lo stato di avanzamento a livello locale, punti critici e opportunità.
- scambi informali. Altrettanto importanti e incoraggiati sono gli scambi informali e la diffusione 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, perseguendo l'uniformità di applicazione su tutto il territorio nazionale. La formazione è stata completa, per quanto riguarda l'acquisizione dei contenuti da parte degli operatori.

Successivamente, le attività di formazione sono continuate sotto forma di aggiornamento (*retraining*). Anche gli incontri del coordinamento nazionale e di quelli regionali rappresentano un'occasione di apprendimento, attraverso lo scambio di esperienze e l'inclusione di specifici spazi dedicati alla formazione. Per questo, ove possibile, vengono accreditati.

Comunicazione

La comunicazione dei risultati del sistema utilizza diversi canali:

- rapporti tecnico-scientifici (ISTISAN, ecc.);
- report nazionali, regionali e locali;
- schede tematiche su singoli problemi di salute monitorati dal sistema (es. alcol, fumo) frequentemente utilizzate nel corso delle giornate dedicate alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul tema (es. *Alcohol Prevention Day*);
- 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: è un bollettino elettronico inviato a tutti gli operatori, mirato a rafforzare il senso di identità, contiene un'area per l'approfondimento dei metodi, un'area con esperienze e notizie dall'interno della rete, dati su specifici argomenti di salute;
- comunicazioni in convegni delle associazioni scientifiche e professionali che hanno interesse nei risultati del sistema;
- inclusione all'interno di report epidemiologici su tematiche specifiche. In questo modo PASSI diventa una componente dei sistemi informativi dedicati allo specifico tema. Un esempio è il report dell'Osservatorio Nazionale Screening.
- articoli per il bollettino epidemiologico nazionale
- articoli scientifici.

Resoconto attività 2010

Sistema informativo

- Rilevazione
 - Rilascio, implementazione e utilizzo per data entry da parte di tutte le ASL del nuovo client per il Questionario 2010;
 - Migliore copertura territoriale: effettuate più delle 35.000 interviste obiettivo.
- Gestione database
 - Dataset 2009 chiuso e corretto entro marzo;
 - Interrogazione del monitoraggio resa più rapida per favorirne l'utilizzo;
 - Predisposte le nuove modalità di campionamento adeguate ai cambiamenti organizzativi delle ASL e ai bisogni locali;
 - Effettuato il monitoraggio periodico, fornito il feedback ai Coordinatori regionali;
 - Verifica e correzione dei dataset;

- Statistiche tratte dai diari del *pool* di ASL;
- Analisi della coerenza interna.
- Analisi dei dati
 - Prodotti e rilasciati i programmi per elaborare i dati nelle ASL e Regioni;
 - Elaborati i dati di *pool* fornendo tabelle, grafici e mappe standard per il 2009;
 - Prodotta e rilasciata la tabella dei principali indicatori.
- Revisione Questionario per l'anno successivo
 - Rilevazione esigenze per 2011 (moduli fissi e opzionali);
 - Ricevimento e primo filtro proposte pervenute;
 - Istruttoria delle proposte e decisione su quali accettare;
 - Predisposizione e test del questionario 2011;
 - Nuove versioni di questionario testati e pronti all'uso.

Network

- Costruzione di una più forte identità del Coordinamento nazionale
 - Quattro workshop accreditati ECM di Referenti e Coordinatori regionali;
 - Costruite relazioni con gruppi o centri di competenza. Costruite collaborazioni con: Igea, Osservatorio Nazionale Screening, Simg, Salute mentale;
 - Potenziamento e stabilizzazione dello staff: un collaboratore statistico;
 - Predisposizione e realizzazione Self-Audit complessivo del sistema;
 - Site visit in Regioni sotto media.

Comunicazione dei risultati

- Web site
 - Sito web alimentato sistematicamente;
- Reportistica
 - report standard dei risultati a livello di ASL, Regioni
 - report nazionale, pubblicato con dispense settimanali sul web
 - schede tematiche (Guadagnare Salute) utilizzati in occasione delle giornate nazionali, a livello locale;
 - elaborati modelli per la comunicazione dei risultati a target specifici, identificati a livello locale: percorso formativo con 30 ASL (progetto collaborativo PinC).
- Comunicazione scientifica
 - Documento di policy per l'*authorship* prodotto e approvato;
 - Produzione di tre articoli scientifici (uno per il Ben, uno per Epidemiologia e Prevenzione, uno per *International Journal of Public Health*);
 - Produzione rapporti per la comunità professionale (dati PASSI inclusi nel report dell'Osservatorio Nazionale Screening);
 - Contributi per un rapporto ISTISAN e una raccolta degli atti del convegno di Guadagnare Salute, Napoli, 2009;
 - Contributi in principali congressi e convegni di sanità pubblica nazionali (SITI, AIE) e internazionali (IUHPE, ESCAIDE, EUROEPI).

Formazione

- Aggiornamento Operatori
 - Quattro incontri accreditati ECM Coordinatori regionali;
 - Corso per selezionati coordinatori aziendali;
 - Due seminari per analisi dei dati, finalizzati alla costruzione di una *community* di analisti PASSI;

- Formazione sul campo regionale;
- Sistema;
- Inserimento nel Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, e nel Piano Sanitario approvato dal Governo;
- Inserimento in atti programmatori regionali.
- Studi secondari
 - Sorveglianza sentinella per la Pandemia
 - Studio sulle conseguenze a medio termine sulla salute del terremoto de L'Aquila
 - Studio sulla popolazione diabetica.

Attività programmata 2011

Sistema informativo

- Rilevazione
 - Rilascio, implementazione e utilizzo per *data entry* da parte di tutte le ASL del nuovo *client* per il Questionario 2011;
 - Migliorare la copertura territoriale, includendo nuove ASL della Sardegna e della Calabria,
 - Effettuare >35.000 interviste.
- Gestione database
 - Dataset 2010 chiuso e corretto entro febbraio;
 - Monitoraggio periodico e *feedback* ai Coordinatori regionali;
 - Monitoraggio qualità rilevazione: verifica e correzione dei dataset (allerta rapida per errore grave);
 - Statistiche tratte dai diari del *pool* di ASL;
 - Analisi coerenza interna;
 - Progetti specifici relativi al monitoraggio:
 - o LIVELLO BASE - attività di controllo routinarie volte a mantenere un livello base di qualità e standardizzazione;
 - o LIVELLO AVANZATO – analisi approfondite sulla qualità dei dati: i) completezza questionario, ii) correzioni sui questionari, analisi dei rifiuti (mancate risposte totali), iii) analisi delle mancate risposte parziali, iv) analisi dell'effetto intervistatore;
 - Interrogazione dinamica dei dati
- Validità dei dati
 - Effettuare studi sulla validità del questionario PASSI, attraverso il confronto con fonti diverse, per quanto riguarda:
 - o stima prevalenza obesità,
 - o stima prevalenza uso sistemi di ritenuta in auto,
 - o ricorso agli screening oncologici.
- Analisi dei dati
 - Rilasciare i nuovi programmi per elaborare i dati nelle ASL e Regioni;
 - Elaborazione dei dati del *pool* fornendo tabelle, grafici e mappe standard per il 2010;
 - Produzione e rilascio della tabella coi principali indicatori.
- Revisione Questionario per l'anno successivo
 - Rilevazione esigenze per 2012 (moduli fissi e opzionali);
 - Ricevimento e primo filtro proposte pervenute;

- Istruttoria delle proposte e decisione su quali accettare;
- Predisposizione e test del questionario 2012;
- Nuove versioni di questionario testati e pronti all'uso Network;
- Costruzione di una più forte identità del Coordinamento nazionale
 - Quattro workshop accreditati ECM di Referenti e Coordinatori regionali;
 - Mettere in relazione il PASSI con gruppi o centri di competenza e mantenere collaborazioni iniziate con: Igea, ONS, Cuore, Simg, Salute mentale;
 - Monitoraggio intensivo delle Regioni sotto media e sostegno;
 - Completamento audit e condivisione con Regioni dei risultati;
 - Pianificare il prossimo audit, da effettuare nel 2012.

Comunicazione dei risultati

- Web site
 - Sito web alimentato sistematicamente;
 - Implementazione reportistica dinamica.
- Reportistica – Comunicazione
 - standard dei risultati a livello di ASL, Regioni;
 - dati nazionali con report;
 - con schede tematiche (Guadagnare Salute) in occasione delle giornate nazionali;
 - a livello locale.
- Passi-one
 - Sei numeri.
- Comunicazione scientifica
 - Produzione rapporti per la comunità professionale: includere PASSI in report di settore, riviste società scientifiche (Epidemiologia e Prevenzione, Rivista Simg)
 - Fornire contributi in principali convegni delle società professionali per congressi e convegni di sanità pubblica
 - Produzione di articoli scientifici: i) cinque articoli per il Bollettino Epidemiologico Nazionale, ii) due articoli per la letteratura internazionale.

Formazione

- Quattro incontri accreditati ECM Coordinatori regionali;
- Effettuare un corso sulla sorveglianza nella Regione Sardegna e sostenere la formazione sul campo regionale;
- Costruire la *community* di analisti PASSI;
- Predisporre una dispensa su “Come scrivere un articolo scientifico per il Bollettino Epidemiologico Nazionale”.

Sistema

- Rendicontazione per committenza istituzionale;
- Dare un seguito operativo al dettato del Piano della prevenzione;
- Favorire l’inserimento in atti istituzionali, soprattutto il DPCM di revisione dei Livelli essenziali di assistenza;
- Inserire dati PASSI in atti programmatori regionali e simili;
- Valutazione complessiva sull’intera sperimentazione.

Studi secondari

- Partecipazione al progetto europeo *Behave* sulla pandemia con questionario breve pandemico adatto al PASSI;

- Conclusione del progetto sulle conseguenze sulla salute del terremoto de L'Aquila;
- Valutazione dell'assistenza al diabete.

Il volo di Pegaso

“Il Volo di Pegaso” 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 Pegaso” 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 Pegaso” 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 Pegaso” il CNMR pubblica un libro contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

Inoltre, tutte le attività del “Volo di Pegaso” sono visibili sul sito web ad esso dedicato (www.iss.it/cnmr).

Resoconto attività 2010

Nel 2010 è stata realizzata la terza edizione del Concorso artistico-letterario “Il Volo di Pegaso”.

Alle espressioni artistico letterarie ormai consolidate nei precedenti concorsi (narrativa, poesia, disegno, pittura, scultura, fotografia) si sono affiancate due nuove sezioni dedicate allo spot pubblicitario (radiofonico o televisivo). Il tema di questa edizione era “Le voci del silenzio” che ha ispirato una ricchissima produzione artistica che ha superato quella degli anni precedenti.

Molti pazienti colpiti da malattie rare restano senza diagnosi per un lungo periodo di tempo, senza terapia e quindi spesso può loro restare solo il silenzio.

Il concorso ha lanciato la sfida di dare voce a questi silenzi; trasformare il silenzio in parole, figure, immagini, e soprattutto offrire un gancio per restare ancorati alla vita di tutti.

Questa sfida è stata accolta e rappresentata da circa 400 partecipanti che hanno voluto contribuire con un proprio elaborato.

I partecipanti hanno dato corpo alla fragilità della malattia traducendola in energia, in uno strumento per rovesciare la prospettiva e per mutare il silenzio in una voce.

Sono state ricevute numerose racconti, poesie, disegni, pitture, fotografie, sculture e spot.

Da molti anni l'ISS svolge attività di ricerca scientifica nel settore delle malattie rare e parallelamente è impegnato a garantire i necessari spazi di espressione e visibilità a chi è colpito dalla malattia, assicurando il diritto alla salute nella sua più completa accezione.

Questo concorso è appunto il risultato di un impegno che coniuga due aspetti complementari della nostra missione per la tutela della salute pubblica, la ricerca e l'attenzione alla persona con malattia.

Attività programmata 2011

Il 28 febbraio 2011, in occasione della Giornata mondiale per le malattie rare, si è svolto all'ISS, l'Incontro nazionale dedicato alla premiazione dei vincitori del terzo Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini – le voci del silenzio" organizzato dal CNMR.

Una giuria esterna all'ISS ha valutato le 400 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.

Inoltre a maggio 2011 verrà lanciata la IV edizione e si è pensato di introdurre anche la sezione della musica. Si è pensato di esprimere il mondo della sofferenza anche sulle note musicali.

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 L. 3/12/1999, 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, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla L. 493/99, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT.

Resoconto attività 2010

Nel corso dell'anno 2010 sono proseguite le attività del SINIACA. È stata consolidata la rete di centri di Pronto Soccorso ospedaliero che partecipano alla sorveglianza degli infortuni domestici. Attualmente oltre 20 ospedali, distribuiti sul territorio nazionale, inviano dati di Pronto Soccorso al sistema.

La rete di rilevazione è stata estesa agli ospedali della ASL di Massa e Carrara in Toscana, agli ospedali del Molise e alla ASL di Nuoro. È stata, inoltre adottata la codifica SINIACA per la rilevazione degli incidenti nel sistema informativo dell'Emergenza-Urgenza della Regione Sardegna, in corso di avvio.

Parallelamente è proseguita l'attività d'integrazione del SINIACA col sistema europeo di sorveglianza degli incidenti e della violenza *Injury Database* (IDB) detenuto dalla Commissione Europea – Direzione Generale Salute e Consumatori. Allo scopo l'ISS ha assunto le funzioni di coordinamento per l'Italia del progetto europeo "*Improved methodology for data collection on accidents and disabilities – Integration of European Injury Statistics*" (INTEGRIS), relativo all'integrazione delle fonti di dati infortunistiche di Pronto Soccorso e dimissione ospedaliera, nell'ambito del VII Programma Quadro europeo di ricerca scientifica e tecnologica. In proposito sono stati sviluppati algoritmi e procedure informatiche per la conversione automatica in formato europeo dei dati rilevati secondo, rispettivamente, il sistema di rilevazione semplificata di pronto soccorso SINIACA e quello delle SDO. Le attività di progetto hanno previsto 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 Pronto Soccorso con quelle della SDO, in modo da poter seguire il paziente lungo tutto il decorso dell'episodio ospedaliero.

La partecipazione al SINIACA dei singoli ospedali è su base volontaria, pertanto la raccolta dei dati, prima dell'analisi e del rilascio dei risultati, richiede un attento lavoro di revisione e controllo di qualità dei medesimi. Sono stati rilasciati sino a oggi i dati fino all'anno 2006. 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 relativi risultati sono stati diffusi mediante appositi rapporti tecnici ISTISAN, scaricabili dall'apposito sito ISS dedicato alla sicurezza domestica (www.iss.it/casa). Il SINIACA cura il costante aggiornamento del sito.

Attività programmata 2011

L'ISS ha preso contatto con la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute per il coinvolgimento dell'Istituto nell'azione di implementazione dei sistemi di monitoraggio degli infortuni domestici, con particolare riguardo alla valorizzazione e integrazione col SINIACA dei sistemi di sorveglianza attivi a livello locale. Questo nell'ambito del Piano Nazionale di Prevenzione 2010-12. È stata avanzata al Ministero, in collaborazione con l'*Euro-Mediterranean Council for Burns and Fire Disasters* (MBC), una proposta di progetto per l'avvio, sulla base delle evidenze del SINIACA, di una campagna informativa sulla prevenzione delle ustioni in età pediatrica.

L'ISS, inoltre, è stato designato dal Ministero della Salute a rappresentarlo ai fini della proposta di Azione Congiunta UE denominata "*Expansion of Country coverage and improvement of quality of the European Injury Database*" (JAMIE) nell'ambito del programma di azione comunitaria nel campo della salute 2010-13.

I dati SINIACA di pronto soccorso relativi al 2007 sono in fase avanzata di elaborazione e saranno rilasciati nel corso dell'anno.

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 stato designato quale sede di laboratori e centri di riferimento a livello nazionale e internazionale: due Laboratori di Riferimento europei (*E. coli*-VTEC, elementi chimici), otto Laboratori di Riferimento Nazionali (LNR), di cui tre per i fattori di rischio biologici (qualità e sicurezza del latte, contaminazione virale dei molluschi, *E. coli*-VTEC) e quattro per i fattori di rischio chimici (micotossine, elementi chimici, residui, 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, la diagnostica e tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Laboratorio europeo di riferimento (CRL) e LNR per Escherichia coli

Le infezioni da *E. coli*-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 stipti 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.

LNR 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 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 dei caratteri resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di 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 nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità

di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

Il laboratorio, istituito con il DPR del 14/1/1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12/3/1997, n. 59 SO), opera attualmente in conformità al Reg (CE) 853/2004 e al Reg (CE) 882/2004 in virtù dei quali prevede la collaborazione con l'*European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products* (EU-RL-MMP), l'*Agence nationale de sécurité sanitaire* (ANSES) di Maisons-Alfort, Francia, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

LNR per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi

È stato designato nel 2002 e i suoi compiti sono

- coordinare le attività dei Laboratori periferici che effettuano i controlli virologici 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 CRL.

Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)

L'EURL-CEFAO, ai sensi della Dir. 96/23/CE, ha il compito di fornire supporto tecnico-scientifico agli LNR della UE (NRLs), alla Commissione Europea e ai Paesi terzi.

LNR 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.

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 dell'1/7/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- diagnosi rapida 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 produttori di tossine botuliniche 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.

LNR per gli additivi nei mangimi

Questo LNR ha svolto fino al 2010 attività di sostegno del CRL 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.

LNR per le micotossine in alimenti e mangimi

Il Dipartimento SPVSA (ex Centro Nazionale per la Qualità e per i Rischi Alimentari – CNQRA) è attualmente in attesa del trasferimento della designazione come LNR per le Micotossine (LNR Micotossine) dal Ministero della Salute in ottemperanza al Regolamento 882/2004 (Prot DSVET 2/255/P del 7/03/2007X).

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

L'LNR Micotossine è accreditato per quattro metodi di analisi per le micotossine negli alimenti e mangimi, e dispone di una lista di metodi validati sotto il Sistema qualità, ma non accreditati, a completamento del quadro delle analisi per il controllo ufficiale delle micotossine.

LNR per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale

Al Dipartimento SPVSA 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 29.4.96). 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 della Salute 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.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

L'LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti

alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma, *Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements*, IRMM, Geel, Belgio.

L'LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito dell'LNR offrire assistenza tecnico scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

Resoconto attività 2010

EU-RL e LNR 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 657 campioni e hanno portato all'identificazione di 26 ceppi VTEC, isolati da diverse fonti, e di 38 sieri umani positivi per presenza di anticorpi anti-LPS. Trentuno dei 98 campioni di feci umane esaminati sono risultati positivi per verocitotossina libera al saggio di citotossicità su cellule. Il laboratorio ha organizzato due ring test per gli LNR dei Paesi UE per gli IZS. Un test era dedicato alla ricerca dei VTEC in campioni alimentari, con l'obiettivo di preparare i laboratori a condurre le indagini relative al monitoraggio dei VTEC nelle popolazioni animali che l'EFSA sta programmando. Il test ha riguardato l'esame di campioni di latte contaminati con VTEC O103 e i laboratori hanno effettuato la ricerca usando un metodo di *real-time* PCR basato su *primer* e *probe* descritti in una linea-guida proposta dal CRL-VTEC. Al test hanno partecipato 29 LNR europei e nove laboratori IZS, con risultati generalmente soddisfacenti. Il secondo test ha riguardato l'identificazione di ceppi di *E. coli* come VTEC mediante amplificazione PCR dei loro geni di virulenza e determinazione fenotipica o molecolare del sierogruppo (antigene O). Al test hanno partecipato 32 LNR europei e dieci laboratori IZS, con risultati generalmente soddisfacenti.

LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali

Nel corso del 2010, sono state effettuate la caratterizzazione del ceppo e la sequenza del gene della PrP in 120 casi di EST ovina o caprina, mentre è stata studiata la sequenza del gene della PrP in 600 ovini sani rappresentativi della popolazione italiana.

LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

L'LNR ha partecipato a due *trial* organizzati dall'EU-RL MMP, su fosfatasi alcalina e rispettivamente su cellule somatiche. Ha ricevuto inoltre il report sul *trial* per la conta batterica totale eseguito a fine 2009 (risultati positivi per i tre *trial*). Ha inoltre partecipato al workshop per gli LNR dedicato alla flora totale nel latte crudo. Ha stipulato due convenzioni con i due Centri di Referenza Italiani per il latte (bovino e ovi-caprino). Nel 2010 l'LNR ha ottenuto l'accreditamento per la prova relativa alla conta batterica totale del latte (ISO4833) (Reg (CE) 853/2004).

LNR per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi

L'LNR 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. Nel corso dell'anno, dopo aver effettuato la validazione interna, ha

conseguito l'accreditamento per il metodo *Real Time* PCR per la determinazione dell'HAV e dei NoV nei molluschi. Questo faciliterà l'attività dei Laboratori periferici, che in base ad una nuova disposizione di ACCREDIA, potranno usufruire della validazione eseguita dall'LNR verificando solo alcuni parametri, al fine di ottenere essi stessi l'accreditamento. Nell'ambito dell'attività di ricerca sono stati condotti studi in collaborazione con alcuni IZS mirati alla valutazione della contaminazione virale in diverse zone di allevamento di molluschi, che, nel settore, sono tra le più rappresentative nel nostro Paese. I risultati, oltre a costituire un utile strumento al fine della gestione delle aree di produzione, forniscono informazioni attualmente mancanti sulla prevalenza di tali virus indispensabili ai fini di una valutazione del rischio.

Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO)

Allo scopo di armonizzare il processo di dichiarazione di conformità all'interno della EU, l'EURL-CEFAO ha organizzato un Circuito interlaboratorio su latte, carne e pesce, realizzando materiali a concentrazioni di contaminanti prossime ai limiti di legge. I risultati sono stati discussi in varie forme: report, annual workshop, andamenti delle prestazioni individuali pubblicati nel website, comunicazioni riservate. L'EURL-CEFAO ha progettato, realizzato e fornito agli LNR idonei materiali sia per gli esercizi che per usi interni, sopperendo alla carenza di tali materiali nel mercato materiali di riferimento. In tale ottica, uno studio di fattibilità per la preparazione di formaggio addizionato di elementi chimici, attualmente nella fase di controllo dell'omogeneità del materiale prodotto, ha dato risultati promettenti. È stato sviluppato un metodo per l'analisi diretta dell'alluminio nel latte mediante tecnica di Z-ETA-AAS. È stato organizzato un *Training Course* di una settimana per ispettori del Ministero dell'Agricoltura del Brasile. È stata effettuata una visita all'LNR della Repubblica Slovenia. Per armonizzare le diverse strategie sperimentali degli LNR è stato aggiornato e reso disponibile nel website l'*Handbook of Analytical Methods for Trace Elements as Adopted by NRLs of EU*.

Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)

Nel corso dell'anno 2010, il CNRB ha ricevuto 30 segnalazioni di sospetti eventi di botulismo alimentare che hanno coinvolto 32 persone e otto segnalazioni di botulismo infantile, di cui una soltanto confermata in laboratorio. Nel corso dell'anno il CNRB ha collaborato con il DAV ALLERTA del Ministero fornendo pareri in occasione di quattro episodi di botulismo correlati a prodotti industriali, e un'allerta segnalata dalla Spagna riguardante un allevamento di bovine da latte affette da botulismo. Durante il 2010 sono stati analizzati 170 campioni biologici e 32 residui alimentari. Sono stati inoltre studiati cinque episodi di botulismo animale dei quali quattro confermati in laboratorio mediante l'analisi di 26 campioni biologici relativi ad altrettanti animali appartenenti a mammiferi e uccelli. Tra i mammiferi sono stati confermati due episodi diversi di botulismo del cane e uno del gatto, in cui gli animali si erano nutriti di carcasse di uccelli morti per botulismo. Tra le specie aviarie, per la prima volta al mondo si è verificato un caso di botulismo aviario in un cormorano che si era nutrito di carcasse di polli. Per quanto riguarda i casi umani i 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. Oltre alle attività di sorveglianza, il personale del CNRB è stato coinvolto in un ring-trial europeo per la valutazione di un metodo di *Real Time* PCR per la ricerca dei clostridi produttori di tossine botuliniche.

LNR per gli additivi nei mangimi

L'LNR 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. A tale scopo è stato creato il sito web dell'LNR ed è stato

organizzato il “I workshop dell’LNR per gli additivi nei mangimi” – in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.) di Torino – a cui hanno partecipato i rappresentanti degli IZS operanti nello specifico campo di attività. Le attività di controllo ufficiale (analisi di revisione) espletate dall’LNR nell’anno 2010 hanno riguardato la determinazione di molecole ad attività farmacologica e additivi in mangimi ad uso zootecnico. È stato organizzato un workshop. È stato anche richiesto di esprimere pareri in merito a questioni generali riguardanti le tolleranze ammesse degli additivi nei mangimi. Nell’anno 2010 è stato richiesto e ottenuto l’accreditamento per l’esecuzione di un metodo interno per la determinazione dei sulfamidici nei mangimi ed è stato riconfermato l’accreditamento per l’esecuzione di un metodo ufficiale (determinazione di robenidina nei mangimi).

LNR per le micotossine in alimenti e mangimi

Nel suo lavoro di controllo del sistema qualità l’LNR nel 2010 ha partecipato con successo a PT del circuito FAPAS (PT OTA, DON, AFB1 e AF Tot in pistacchi nocciole, mais), a PT e studi di validazione organizzati dal Laboratorio europeo di riferimento per le micotossine (EU-RL, PT T-2 e HT-2 nei cereali) e a studi interlaboratorio organizzato da laboratori internazionali (PT multi micotossina). Per quanto riguarda l’organizzazione di test comparativi, nell’anno 2010 l’LNR ha provveduto ad organizzare un PT sulle Fumonisine (B1 e B2) in cui sono stati coinvolti tutti i laboratori del sistema nazionale di controllo e del circuito dei laboratori nazionali di riferimento operanti in ciascun Paese membro. Al fine di ottemperare l’attività di coordinamento dei laboratori del circuito nazionale dei laboratori di prova, l’LNR ha organizzato anche nel corso del 2010 una riunione coinvolgendo i laboratori dell’SSN e il Ministero della Salute, in cui sono stati forniti aggiornamenti tecnici riguardanti l’attività dell’EU-RL, e aggiornamenti gestionali di varia natura, quali quelli riguardanti la normativa cogente e le attività del Comitato di Standardizzazione Europeo (CEN). Inoltre nel corso del 2010 l’LNR ha provveduto a mantenere in costante aggiornamento le informazioni contenute nelle varie sezioni del sito dedicato alle attività dell’LNR (<http://www.iss.it/mico/>), con particolare riferimento alle attività di controllo istituzionale.

LNR per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale

Nel 2010 è stata svolta la seguente attività:

- Collaborazione alla valutazione del Piano Nazionale Residui (PNR) 2009 ai fini della predisposizione del PNR 2010;
- Organizzazione di incontri con gli IZS;
- Partecipazione e organizzazione di PT 2010 per gli Elementi inorganici in alimenti di origine animale (vedere LNR Metalli pesanti).

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Nel corso del 2010 l’LNR ha attivato un piano di prove valutative che hanno riguardato:

- determinazione di As, Cd, e Pb nel latte vaccino;
- determinazione di As, Cd, Hg e Pb in carne di tacchino;
- determinazione di As, Cd, Hg e Pb in pesce congelato
- nel corso delle prove valutative sono state inoltre raccolte informazioni riguardanti, per la specifica prova:
 - l’incertezza di misura dichiarata dal laboratorio, per gli elementi per i quali è stato stabilito un tenore massimo nella matrice specificata;
 - limite di rilevazione e di quantificazione;
 - elementi sintetici relativi al procedimento analitico applicato.

Attività programmata 2011

EU-LR e LNR per Escherichia coli

L'EU-RL/NRL per *E. coli* manterrà gli standard di attività dell'anno precedente nei diversi settori, descritti in dettaglio nel resoconto di attività 2010. 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 delle varianti dei geni codificanti per le verocitotossine (geni *vtx*). Continuerà inoltre la collaborazione alle attività di sorveglianza sviluppate dall'EFSA e dall'ECDC.

LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

Verrà svolto un progetto di ricerca nazionale, per l'aggiornamento dei fattori di conversione per la determinazione della carica batterica nel latte tramite i dati ottenuti con Bactoscan (metodo alternativo). La fase preliminare di tale ricerca riguarda la raccolta dati a livello nazionale (con questionario) sugli attuali sistemi di elaborazione dei dati. Il fine della ricerca è la definizione di una retta unificata da utilizzare sul tutto il territorio nazionale per armonizzare l'attuale sistema di conversione. L'LNR prevede l'organizzazione di un *proficiency* sulla conta batterica totale destinato ai laboratori dell'SSN e la partecipazione a tutte le attività previste dall'EU-RL MMP.

LNR per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi

Si procederà alla produzione di controlli positivi mediante plasmidi (RNA sintetico) e alla standardizzazione di sospensioni virali e di molluschi sperimentalmente contaminati. Tali materiali verranno utilizzati e distribuiti nell'ambito di *ring test*, organizzati *ad hoc*, per la valutazione della performance dei laboratori nella determinazione di virus enterici (HAV e Norovirus – NoV) mediante il metodo di *Real Time* PCR, precedentemente reso disponibile. Per l'attività di ricerca proseguiranno gli studi nell'ambito di progetti nazionali e internazionali, per la definizione della prevalenza e la distribuzione dei diversi virus circolanti ed evidenziazione di eventuali fenomeni di ricombinazione nel caso dei NoV. Parallelamente continueranno gli studi su aspetti clinici della patogenicità di *V. parahaemolyticus* (Vp) e della diffusione orizzontale dei *marker*, come trasferimento intraspecie e interspecie. 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.

EU-LR per gli Elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO)

È previsto un circuito interlaboratorio su fegato e carne. Analogamente a quanto realizzato nel 2010 per il latte, numerosi campioni della stessa carne liofilizzata saranno forniti agli LRN. Sarà intrapreso uno studio per la speciazione dell'arsenico su campioni di molluschi. Essendo i metodi della letteratura per lo più basati su materiale liofilizzato, lo studio si focalizzerà su un metodo su materiale fresco e facilmente trasferibile agli LRN. Sarà intrapreso uno studio critico della ISO/TS 6733 IDF/RM133 per migliorarne le prestazioni in funzione dei risultati non soddisfacenti riportati nella norma stessa. Supporto agli LRN e Paesi terzi sarà fornito attraverso le consolidate attività o con nuovi strumenti in relazione a situazioni contingenti. Un workshop annuale di due giorni è previsto in settembre.

Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)

Per l'anno 2011, continueranno le attività di sorveglianza di tutte le forme di botulismo umano e animale. È stato richiesto per il 2011 l'accreditamento per le prove: Ricerca di clostridi produttori di tossine botuliniche e ricerca di tossine botuliniche. Proseguirà l'attività nei progetti di ricerca nazionali ed europei già iniziati. In particolare, il CNRB è coinvolto in tre progetti

nazionali in collaborazione con gli IZS, un progetto Italia-USA nell'ambito delle malattie rare e un progetto europeo (*AniBioThreat*). Nell'ambito delle attività di quest'ultimo progetto verranno effettuati due *ring trial* a livello europeo per la ricerca di clostridi produttori di tossine botuliniche associati a episodi di botulismo animale. Nel 2011 il CNRB parteciperà ad un progetto di ricerca in collaborazione con il Centro studi e ricerche di sanità e veterinaria dell'Esercito nell'ambito del Piano nazionale di ricerca militare. Nell'ambito del coordinamento degli IZS, il CNRB organizzerà un *ring trial*, preceduto da un breve corso pratico presso il CNRB, cui parteciperanno gli IZS per la validazione di un metodo *Multiplex Real Time PCR* da utilizzare in ambito nazionale.

LNR per gli additivi nei mangimi

L'LNR per gli additivi nei mangimi si prefigge per il 2011 di eseguire la validazione di metodi in uso ed estendere l'accreditamento, di sviluppare nuovi metodi di analisi, di partecipare e/o organizzare prove valutative sulle matrici di competenza e di svolgere attività di ricerca nonché attività di formazione inerente il settore di competenza, rivolto essenzialmente agli operatori degli IZS.

LNR per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale

È previsto:

- PNR 2010/2011;
- Organizzazione di incontri con gli IZS;
- Avvio percorso accreditamento flessibile;
- Partecipazione e organizzazione PT;
- Allestimento sito web.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Le attività previste per il 2011 dall'LNR per i metalli pesanti negli alimenti riguardano:

- l'organizzazione di circuiti interlaboratorio su una o più matrici (vegetali; carne; fegato), l'aggiornamento dei dati relativi alle prestazioni dei metodi analitici;
- l'organizzazione di workshop per l'aggiornamento sugli argomenti normativi e tecnici di interesse, la discussione dei risultati delle prove valutative, la discussione dei problemi verificatisi a livello locale;
- l'organizzazione di un sito web dedicato alle proprie attività con funzioni di informazione e dotato di un'area riservata per lo scambio di informazioni riservate e la discussione.

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 13/4/2001 (GU 8/5/2001 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 2010

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- Nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2010 sono state effettuate 98 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 (<http://www.iss.it/dopi/index.php?lang=1>).

Nell'ambito del Programma di formazione/informazione per la tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping, sono stati svolti corsi di aggiornamento per la magistratura e master per ispettore antidoping-NAS.

Attività programmata 2011

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione.

Nell'ambito del Programma di formazione/informazione per la tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping, saranno attivati nuovamente progetti riguardanti percorsi di aggiornamento per la magistratura, master per ispettore antidoping-NAS.

È inoltre prevista l'attivazione di formazione a distanza dedicata agli MMG e specialisti in medicina dello sport e la creazione di un portale istituzionale con sito web e utilizzo del sistema *Content Management System* (CMS).

OKkIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR 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 uno 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), uno 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 europeo della WHO "*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 2010

Durante il 2010 si sono svolte le seguenti attività:

- Realizzazione della seconda raccolta dati in tutte le Regioni e nelle Province autonome di Trento e Bolzano (42.155 bambini, appartenenti a 2.416 classi terze delle scuole primarie e 43.999 genitori).
- Analisi dei dati dello studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini (Zoom8), in collaborazione con l'INRAN.
- Organizzazione di incontri con i referenti regionali.
- Partecipazione al progetto europeo "*WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*", con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti.
- Diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla seconda raccolta dati.
- Invio a tutti i pediatri di famiglia del materiale sulla comunicazione.
- Organizzazione di un convegno nazionale di presentazione dei risultati.
- Diffusione dei risultati attraverso convegni e pubblicazioni divulgative e scientifiche.

Attività programmata 2011

Per l'anno 2011 è prevista la seguente attività:

- Analisi dei dati relativi alla seconda raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-9;
- Partecipazione al progetto europeo “*WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*”, con invio di un sottocampione del database della seconda raccolta per il confronto con gli altri Paesi partecipanti;
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari;
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti;
- Formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel progetto;
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche);
- Preparazione di materiale di comunicazione per gli alunni della scuola secondaria;
- Inizio della raccolta delle esperienze attualmente in corso nel Paese per la prevenzione dell'obesità nei bambini;
- Revisione della letteratura scientifica sugli interventi per la prevenzione dell'obesità nei bambini.

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 1 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 1 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.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato 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 n. 55. Questo è il motivo per cui, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26/2/2009 (GU n. 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, ha 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, viene 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, viene 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 è 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 Ipotiroidei Congeniti (RNIC) 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 partecipano alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento 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 2010

Nell'anno 2010 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; 39% nel 2009), 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, 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 per le Marche e 2004 vs 2009 per Lombardia e Calabria, i dati relativi al TSH neonatale, 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 > 5 mUI/mL, hanno consentito di verificare che lo stato di lieve iodocarenza rilevato in Lombardia (2004: 6,3%; 2009: 6,1%), Marche (2004: 8,0%; 2008: 7,6%) e in Calabria (2004: 4,5%; 2009: 4,8%), risulta praticamente invariato nel 2008 e nel 2009 rispetto al 2004, nonostante l'introduzione del programma di iodoprofilassi, confermando in tutte e tre le Regioni uno stato di lieve iodocarenza.

In collaborazione con l'Osservatorio Medicinali dell'ISS, è stato possibile monitorare, per gli anni dal 2005 al 2009, l'andamento delle prescrizioni di metimazolo (farmaco anti-tiroideo) in Italia, al fine di verificare eventuali effetti avversi nella popolazione conseguenti all'uso generalizzato di sale iodato. L'analisi ha dimostrato che negli 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; 2009= 12,4 pezzi/1.000 ab).

Infine, sono stati attivati rapporti di collaborazione con i Servizi di Igiene degli Alimenti e la Nutrizione (SIAN) di alcune Regioni italiane (Lazio, Campania, Sicilia) per l'attivazione di piani di monitoraggio regionale della disponibilità di sale iodato presso i punti vendita, e dell'utilizzo dello stesso presso le mense scolastiche e aziendali.

In conclusione, i primi dati disponibili relativi all'attività di monitoraggio dell'OSNAMI indicano che, a cinque 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 2011

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2011 vedrà la prosecuzione del programma di monitoraggio pianificato in accordo con le linee guida della WHO. In particolare, verranno completati 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 estesa la collaborazione con i Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIAN), 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 e divulgative per la popolazione generale, relative alla iodoprofilassi e previste dall'Osservatorio, verrà aggiornato il sito web dell'OSNAMI (www.iss.it/osnami) nel quale verranno riportati i dati di monitoraggio raccolti dall'Osservatorio.

Per quanto riguarda i controlli si proseguirà il coordinamento di osservatori nazionali: Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e 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 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 della Salute, con il MIUR e con il Ministero della Gioventù, nei tre settori di interesse, fumo, alcol, droga, e in quello del doping.

Resoconto attività 2010

Nel 2010 sono state svolte le seguenti attività:

- Nel 2010 l'OssFAD ha organizzato il Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” giunto ormai alla XII edizione. Il tema del 2010 è stato “Le strategie di marketing del tabacco rivolte alle donne”.
- 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 2010 sono stati censiti 375 di cui 284 afferenti all'SSN e 91 alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT).
- 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 diffuse brochure informative del servizio di TVD.

- È continuata l'attività 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.

Nei primi mesi del 2010 è stata completata l'opera di ristrutturazione del sito web dell'OSSFAD (<http://www.iss.it/ofad/index.php?lang=1>) la cui nuova versione è stata pubblicata online nel mese di maggio.

La nuova versione del sito ha una struttura completamente diversa rispetto alla precedente. Al fine di ordinare in modo più logico e immediato la grande mole di materiale presente, le quattro grandi aree del sito (fumo, alcol, droga e doping) sono state divise in quattro siti tematici autonomi all'interno dei quali i materiali specifici di ogni settore hanno trovato una più collocazione più logica e immediata a seconda degli argomenti. I quattro siti sono uniti da una Home Page iniziale, che di fatto ha la funzione di un portale, attraverso la quale si accede ad ogni singola area (o singolo sito).

In questo modo gli utenti hanno un accesso più semplice e veloce al materiale o alla pubblicazione cercata, in quanto tutto quello che riguarda ogni singolo argomento è inserito nell'area di pertinenza.

Inoltre nelle Home Page di ogni singolo sito tematico sono state attivate le sezioni News in cui, con cadenza periodica, vengono inserite informazioni, novità, link a notizie pubblicate su altri siti e tutto ciò che ritenuto interessante da diffondere agli utenti del sito.

La notizia più recente di ogni sito tematico viene riportata automaticamente anche sulla Home Page generale del sito in cui, di conseguenza, compaiono tutte le ultime news di ogni Area. In questo modo è possibile usufruire velocemente del servizio News sia accedendovi dalla Home Page generale del sito, sia accedendovi direttamente dai singoli siti tematici.

Attività programmata 2011

Per l'anno 2011 sono previste le seguenti attività:

- organizzazione nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO, il XIII Convegno nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale". Il tema per il 2011 sarà: "La convenzione quadro della WHO sul controllo del tabacco";
- il proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Alcol, Droga, Telefono Verde Doping;
- il proseguimento del servizio del Telefono Verde per il progetto Operazione Naso Rosso e relative attività;
- 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;
- attivazione di un progetto finanziato dal Dipartimento della Gioventù della Presidenza del Consiglio dei Ministri dal titolo "Salute e benessere dei giovani" che prevede le seguenti azioni:
 - Azione 1) Giovani e salute riproduttiva
 - Azione 2) Sportello salute giovani

Azione 3) Mettere in comunicazione la salute dei giovani

Azione 4) Materiali a supporto del progetto

Inoltre sarà attivata una Campagna di comunicazione sui rischi del fumo attivo e passivo rivolte ai giovani e agli adolescenti per il Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione del Ministero della Salute.

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 una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui 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, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di dispositivi medici, cui segue 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, collaborazione con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di DM con farmaco ancillare; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri Dipartimenti. 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 l'ex Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri Dipartimenti, e sia del contributo di privati

accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. 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, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2010

L'attività è consistita nel definire un nuovo organigramma che completasse le funzioni necessarie in una organizzazione procedurale che lavora in Allegato III + V e 3+5 in relazione alle direttive CE 93/42 e 90/385. Grazie all'istituzione di un gruppo di lavoro si è proceduto ad adeguare la parte di manuale di Qualità corrispondente, sia nelle sue parti generali che in quelle particolari relative a procedure correlate al nuovo organico. In particolare è stato costituito un gruppo di ispettori per gli allegati V e 5 e sono state poste le basi per un percorso formativo. Sono state mantenute o riacquisite linee di prodotti e ditte fabbricanti che in passato erano state certificate dall'ISS e avevano spostato le loro certificazioni ad altri ON per motivi commerciali (cambiamenti di proprietà ecc.).

È in corso di ridefinizione il panel clinico per DM critici e la definizione delle procedure per l'immissione elettronica dei certificati nel database ministeriale.

L'attività di certificazione svolta nel 2010 in definitiva è consistita in n. 94 Certificati di Tipo (Allegato III e 3 delle direttive comunitarie) e n. 111 Certificati di Qualità.

Attività programmata 2011

Per l'anno 2011 son in programma le seguenti attività:

- Supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del Dipartimento TES.
- Implementare la proposta interna di organizzazione dell'attuale Direttore del Dipartimento TES (operativa dal 7 settembre 2010), renderla ampiamente condivisa, così da poter attuare le procedure tecnico-amministrative necessarie a rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca e vigilanza correntemente eseguita per il Ministero della Salute con i laboratori per famiglie di prodotti già implementati; infine dar corso alla formazione di nuovi esperti per gli allegati per i quali l'ISS è autorizzato. Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.
- Continuare a 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.
- Completare la definizione del *panel* clinico per DM critici usufruendo delle nuove definizioni delle guide comunitarie.
- Mettere a punto un percorso di certificazione secondo l'allegato II per le apparecchiature di grandi dimensioni e complessità secondo i nuovi dettami della nuova Direttiva 2007/47/CE ormai recepita anche dall'Italia, visto che la maggior parte dei Paesi extra europei conosce tale allegato per le comuni prassi già in essere per un gran volume di prodotti certificati da altri ON.

- Contribuire o mettere a punto procedure di *mutual agreement* con altri Paesi come gli Stati Uniti (FDA) che vedono l'Italia, grazie alla presenza dell'ISS quale organo tecnico dell'SSN, ente terzo di livello scientifico, specie nel monitoraggio delle sperimentazioni cliniche di DM.
- Acquisire nuove linee per aumentare il ventaglio dell'offerta dell'ISS.
- Curare aspetti pubblicitari come pagina web e mettere in atto quanto necessario a far conoscere l'attività dell'ISS come *Test House*.
- Aggiornare correntemente il tariffario e mettere a punto un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS.
- Conseguire la trasferibilità procedurale e il completamento dello schema documentale sulle linee di prodotto rimanenti (attività già procedurate, valvole cardiache, stent coronarici e vascolari, vasi protesici, tubi valvolati e dispositivi per annulooplastica).

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 2010

Nel corso del 2010, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2009, le attività afferenti sono state necessariamente limitate.

Ciò nonostante, è stato svolto un impegnativo lavoro di supporto al Ministero della Salute, che ha comportato anche la stesura di relazioni e documenti tecnici, in particolare nell'ambito del Gruppo di Lavoro su “Schema di regolamento di attuazione ex art. 10, c.1. della legge 1990, n. 1 relativa alla disciplina di estetista” istituito in seno alle Sezioni congiunte II e V del CSS: un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle lampade a emissione di radiazione ultravioletta per l'abbronzatura artificiale, classificate nel 2009 dalla IARC nel gruppo 1 dei cancerogeni per l'uomo.

La prevenzione dei rischi per la salute connessi alla radiazione ultravioletta è stato inoltre un argomento centrale nella discussione svoltasi nell'ambito del Gruppo di lavoro interregionale “Agenti Fisici – Sottogruppo NIR-Radiazioni Ottiche” finalizzato ad elaborare indicazioni operative relative alle disposizioni contenute nel DL.vo 81/2008 in merito alla prevenzione e protezione dai rischi nei luoghi di lavoro dovuti alle esposizioni alle radiazioni ottiche artificiali.

Attività programmata 2011

Nel corso del 2011 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, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

È comunque prevista la rielaborazione del sito tematico “Buon Senso al Sole”, realizzato nell’ambito di questo progetto, secondo le regole attualmente previste per i siti tematici da ospitare presso il portale dell’ISS, proprio al fine di introdurre sul sito stesso i citati aggiornamenti.

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 inter-istituzionale: 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 ASL 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 5 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 2010

L'attività del Progetto ERA nel corso del 2010 è stata dedicata, così come si era programmato nell'anno precedente, allo studio dei "Ricoveri evitabili", rispetto ai quali è stato prodotto un Atlante che è stato divulgato attraverso il consueto Convegno scientifico organizzato presso l'ISS e con una originale esperienza di diretta *streaming* sul sito web www.atlantesanitario.it, il che ha consentito ad una molteplicità di operatori dell'SSN di seguire

il Convegno dal loro ufficio, risparmiando spese di missione (punto delicato, in questa fase di difficoltà nei bilanci delle pubbliche amministrazioni).

L'Atlante ERA 2009, presentato nel corso di un Convegno tenuto all'ISS il 3 dicembre 2010, è stato dedicato, a partire dall'esperienza maturata dal Gruppo di lavoro ERA studiando la mortalità evitabile, ai "ricoveri evitabili", intendendo come tali, sulla base delle acquisizioni della ricerca scientifica, i ricoveri che rientrano nelle due seguenti categorie:

- ricoveri potenzialmente inappropriati, per cause contrastabili con appropriati interventi di vaccinazione, controllo pre-ospedaliero dei casi acuti (es. polmoniti) e corretta gestione delle cronicità (quali il diabete o l'ipertensione) sempre in ambito extra-ospedaliero;
- ricoveri potenzialmente prevenibili, contrastabili con efficaci interventi di prevenzione primaria, volti ad eliminare alla radice le cause di ospedalizzazione con migliori stili di vita e prevenzione degli incidenti (stradali, sul luogo di lavoro e domestici).

Nell'Atlante 2009 sono stati analizzati i dati sui ricoveri relativi all'ultimo anno disponibile (2008) e sono stati posti a confronti con quelli del 2006, esaminati nel precedente Atlante.

Per quanto riguarda i ricoveri evitabili nel 2008, essi hanno dato luogo a circa 11 milioni di giornate di degenza, in particolare: 6,4 milioni di giornate di degenza potenzialmente inappropriate, 4,8 milioni di giornate di degenza potenzialmente prevenibili.

Come sappiamo, una caratterizzazione forte di ERA, che lo rende uno strumento a disposizione dei livelli decisionali locali, oltre che nazionali, consiste nell'articolarsi delle sue analisi a livello territoriale fine.

L'Atlante fornisce dunque una panoramica ordinata delle Unità sanitarie in tema di rischio relativo di passare un giorno in ospedale per cause potenzialmente inappropriate e potenzialmente prevenibili. Fine di queste classifiche non è certamente esprimere giudizi di valore sulle varie Unità sanitarie ma piuttosto consentire un confronto che evidenzii criticità e spunti positivi per meglio orientare le iniziative di prevenzione e di gestione delle varie patologie.

L'attenzione della ricerca è completata dall'analisi di un numero limitato, ma ritenuto meritevole di attenzione, di procedure cliniche a rischio di inappropriatezza, per le quali la letteratura scientifica suggerisce una evidenza di attenzione epidemiologica.

Fra queste, va segnalata una originale esposizione della casistica di parti cesarei per Unità sanitaria.

Nel corso del Convegno è stato evidenziato che richiamare l'attenzione sui ricoveri evitabili fornisce uno spunto, a livello nazionale e locale, per destinare risorse alle attività extra-ospedaliere, che consentono una gestione delle patologie più appropriata, meno traumatizzante per i pazienti e che consente di allocare le risorse in modo che in prospettiva risulta più economico (sappiamo infatti che le degenze ospedaliere sono assai costose).

Attività programmata 2011

Nell'anno 2011 l'attività del Progetto ERA si svilupperà in due filoni:

- Arricchimento delle funzionalità dell'applicativo ERAweb;
- Mortalità evitabile.

L'applicativo ERAweb rappresenta un importante strumento per l'analisi dei dati oggetto di studio nel Progetto ERA: la mortalità e i ricoveri ospedalieri, con un sistema di menu e tendine molto *user-friendly* e versatile. Contiamo di implementare ulteriori funzionalità, sia in termini di analisi e confronti che si possono svolgere, sia di interfaccia ancora più immediata che di ricchezza di rappresentazioni grafiche.

Dopo due Atlanti dedicati ai Ricoveri, nel 2011 si avvierà la fattibilità di un ritorno allo studio della Mortalità evitabile. In esso si dovrà tenere conto in primo luogo dell'epocale

passaggio, nella codifica dei dati sui decessi, dalla Nona alla Decima Versione della Classificazione Internazionale delle Cause di Morte (ICD-10).

Nel 1990, nel corso della 43-esima Assemblea della WHO, è stata approvata la Decima Revisione della Classificazione (ICD-10).

In Italia la ICD-10 è stata adottata per la prima volta per codificare la mortalità dell'anno 2003.

Molte e importanti sono le differenze tra le due versioni (ICD-9 e ICD-10), che summarizziamo di seguito:

- **Struttura formale dei codici: da numerici ad alfanumerici**
La versione 10 è caratterizzata da 20 categorie a tre caratteri: una lettera (in alfabeto inglese: dalla A alla T, dalla V alla Y, la U è stata saltata per avere spazio in prossime revisioni) + due cifre.
Esiste poi una Classificazione analitica con sotto-categorie di quattro caratteri: una lettera + due cifre separate dal punto + 1 cifra.
- **Aumento dei settori nosologici**
I settori nosologici passano da 17 a 20: il settore "Malattie del sistema nervoso e organi dei sensi" è stato suddiviso in "Malattie del sistema nervoso" (lettera G); "Malattie dell'occhio e degli annessi oculari" e "Malattie dell'orecchio e dell'apofisi mastoide" (entrambe, lettera H).
Vi è stato un importante aumento delle voci: da circa 5.000 a oltre 12.000.
- **Spostamento di alcune condizioni morbose da un settore nosologico ad un altro**
Ecco alcuni esempi: il TIA che in ICD-9 è classificato tra le "Malattie del sistema circolatorio", nei "Disturbi circolatori dell'encefalo", in ICD-10 passa tra le "Malattie del sistema nervoso".
Lo "Shock settico", in ICD-9 tra i "Sintomi, segni, stati morbosi mal definiti", in ICD-10 diventa "Setticemia non specificata" tra le "Malattie infettive e parassitarie".
È inoltre da segnalare il cambio di impostazione per gli incidenti da trasporto: in ICD-9 classificati per caratteristiche del veicolo coinvolto in ICD-10 per caratteristiche della persona che subisce l'incidente.
- **Introduzione di condizioni morbose prima non classificate in modo specifico**
Il caso più eclatante è costituito dall'AIDS, codificato in ICD-9 con il codice 279.1, corrispondente al "Deficit dell'immunità cellulare", nel settore "Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari" e con la ICD-10 propriamente collocato, come "Malattia da virus della immunodeficienza umana" nel settore "Malattie infettive e parassitarie", con cinque categorie e varie sotto-categorie, a seconda della classe di malattia a cui l'HIV dà luogo. Trova ora una sua codifica specifica anche l'Epatite C: acuta e cronica.
- **Maggior dettaglio nella classificazione di numerose condizioni morbose**
Citiamo due esempi, di particolare rilievo in sanità pubblica: il "Diabete mellito", e la "Malattia di Alzheimer".

Alla luce delle differenze che esistono tra le due ultime versioni della ICD, gli organismi internazionali e nazionali si sono posti il problema di valutarne l'impatto sulle proprie serie storiche di mortalità. A tale scopo sono stati condotti studi di comparazione, anche detti di *bridge coding*.

Essi consistono nell'estrarre un campione probabilistico dalla popolazione dei decessi avvenuti in un certo Paese in un dato anno, codificare le cause di morte secondo le due versioni e confrontare i risultati. Eurostat (l'organizzazione statistica della CE) ne ha raccomandato la conduzione e in Italia lo studio di comparazione è stato svolto dall'ISTAT.

L'affrontare queste tematiche e l'impatto che esse hanno sullo studio della Mortalità evitabile, e l'aggiornamento ai dati più recenti (l'ultimo Atlante che si è occupato della mortalità riguardava i dati del 2002) saranno le attività da svolgere nel 2011.

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 2010

È stato completato lo studio degli antigeni vaccinali del Coronavirus della SARS ottenuto in piante di Nicotiana.

Tali antigeni sono stati usati per la vaccinazione in animali di laboratorio e saranno trasferiti all’industria per la preparazione di un vaccino.

Attività programmata 2011

Il progetto si intende a questo punto terminato.

Progetto europeo: strategie neuro protettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe

Al progetto NeuroproMiSe, coordinato dall’ISS, afferiscono 18 gruppi di ricerca e tre piccole e medie imprese (*Small and Medium Enterprises*, SME) di nove Stati membri dell’UE 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 al Dipartimento BCN 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 2010

Nel corso del 2010 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, 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 di interazioni tra i suddetti geni e fattori ambientali, 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. Nel 2010 il progetto ha prodotto 49 pubblicazioni su riviste internazionali *peer-reviewed* e un filmato divulgativo in onda da maggio 2010 su EuroNews; 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 di presentazione dei risultati finali del progetto (Roma, 22 ottobre 2010, 16 relatori, 95 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.

Attività programmata 2011

Il progetto è terminato il 31 ottobre 2010.

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 si sviluppa 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 che sostiene il programma Guadagnare Salute 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. Infatti l’obiettivo generale del progetto è attivare processi di consapevolezza e di *empowerment* per scelte di vita salutari sia a livello individuale che a livello di comunità.

Coerentemente con l’approccio partecipativo, che supera l’idea di comunicazione intesa solo come processo unidirezionale di divulgazione di messaggi attraverso campagne mediatiche, 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.

Il piano di comunicazione comprende i punti di seguito specificati: realizzazione di interventi informativi/comunicativi verso gli operatori e gli altri portatori di interesse, a sostegno dell’attività di comunicazione rivolta alla popolazione generale; realizzazione di campagne mediatiche e realizzazione di materiale informativo rivolte alla popolazione generale e a gruppi specifici in particolare donne e adolescenti; realizzazione di uno spazio virtuale (web) dedicato al programma “Guadagnare Salute”, nell’ambito dei siti web di uno dei partner istituzionali coinvolti; valutazione.

Il piano di comunicazione è integrato da un piano di formazione rivolto a operatori sanitari e non sanitari che prevede percorsi didattici misti, in cui moduli formativi a distanza, finalizzati all’apprendimento/perfezionamento delle conoscenze sulle aree tematiche del programma

Guadagnare Salute, si completano con moduli formativi in presenza residenziali, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di counselling per la promozione di stili di vita salutari.

I moduli formativi a distanza sono rivolti a tutte le “figure chiave” sanitarie e non sanitarie coinvolte in attività di promozione di stili di vita salutari e sono supportati da quattro dossier che fanno il punto sulla letteratura più aggiornata riguardo i quattro temi di Guadagnare Salute.

I moduli formativi in presenza sono rivolti a referenti regionali in grado di poter riproporre il corso nel proprio contesto, locale o regionale. Si considera, infatti, di fondamentale importanza per gli operatori impegnati sul territorio in attività di prevenzione e promozione della salute, approfondire le conoscenze sulla pianificazione delle strategie di comunicazione sui fattori di rischio modificabili e acquisire e/o perfezionare le competenze comunicativo-relazionali essenziali per l'attivazione di processi decisionali autonomi e responsabili nei cittadini e per il loro coinvolgimento in scelte a favore della salute individuale e collettiva. Inoltre, nell'ambito del piano formativo il progetto ha previsto la sperimentazione dell'attività di formazione tra pari sulle *life skill* nella scuola secondaria superiore.

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 2010

Il gruppo di lavoro presso il CNESPS ha sviluppato durante l'anno una parte significativa del progetto PinC completando il protocollo tecnico del progetto esecutivo e la 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.

Si è concretizzato 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. Si è attivato un tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle “buone pratiche” che vede la partecipazione di alcune Regioni (Toscana, Emilia Romagna, Veneto) e del DORS.

È stata realizzata la collaborazione con il progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni) OKkio alla SALUTE e con il Sistema di Sorveglianza PASSI attraverso lo svolgimento 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 sono stati realizzati materiali didattico-informativi (Canguro Saltalacorda) per favorire l'adozione e il mantenimento di uno stile di vita sano nei bambini in età scolare. Il kit comprende: un totem da collocare all'ingresso delle scuole, per fornire informazioni e indicazioni su sana alimentazione e vita attiva non solo ai bambini, attratti dall'immagine del canguro, ma a tutti coloro che frequentano il contesto scolastico; un poster composto da otto schede, da utilizzare in classe per fornire alcuni messaggi chiave (es. sull'uso moderato di TV e videogiochi), supportando gli insegnanti a stimolare l'interesse dei bambini e ad approfondire le tematiche illustrate; un poster per gli ambulatori pediatrici che, attraverso i messaggi del Canguro pediatra, mira a stimolare la riflessione dei genitori sullo stato ponderale e sulle abitudini di vita dei figli, sollecitandoli ad approfondire i diversi temi con il pediatra.

Sono state completate le procedure amministrative per l'espletamento della gara europea attraverso la quale, nel mese di ottobre 2010, è stato aggiudicato alla R.T.I. AB COMUNICAZIONI S.r.l. - BRAND PORTAL un servizio, coordinato e monitorato dal CNESPS, che prevede la realizzazione di interventi comunicativi e di supporto rivolti ad operatori sanitari e non sanitari e ad altri portatori di interesse compresi target specifici della popolazione. Sono stati avviati gli incontri tra gruppo tecnico dedicato al progetto e R.T.I. AB COMUNICAZIONI S.r.l. - BRAND PORTAL per la rimodulazione del piano strategico di comunicazione. È stato definito il piano formativo che prevede percorsi didattici misti, in cui moduli formativi a distanza, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle conoscenze sulle aree tematiche del programma Guadagnare Salute, si integrano con moduli formativi in presenza residenziali, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di counselling per la promozione di stili di vita salutari.

Il progetto PinC è stato presentato in convegni, meeting e incontri.

Attività programmata 2011

Sarà realizzato il piano di comunicazione sulla base della rimodulazione della strategia e degli interventi concordata con R.T.I. AB COMUNICAZIONI S.r.l. - BRAND PORTAL. Le iniziative di comunicazione riguardano gli operatori sanitari e non sanitari, la popolazione adulta e in particolare il target adolescenti e donne. Verranno realizzate campagne mediatiche ed è in corso di realizzazione il sito web. Il 7 aprile 2011 è previsto il lancio dell'intera campagna di comunicazione e formazione 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.

Prima del lancio della campagna di comunicazione è stato concordato un incontro con i referenti regionali del Programma Guadagnare salute per condividere le iniziative e pianificare la distribuzione dei materiali.

Dal mese di aprile partiranno i corsi di formazione a distanza sui quattro temi di Guadagnare Salute e dalla fine di marzo 2011 i corsi in presenza sul *counselling* per la promozione di stili di vita salutari e sulla comunicazione per la promozione della 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.

Entro l'anno si concluderà la sperimentazione di efficacia dello studio "Messa a punto di un intervento di promozione del benessere psicologico nelle scuole" prevista nell'ambito del piano formativo di PinC. L'intervento è rivolto agli studenti delle scuole superiori con l'obiettivo di promuovere e/o migliorare le capacità di definire obiettivi realistici, di affrontare e risolvere problemi, di comunicare in modo efficace e assertivo, di sviluppare l'autodisciplina, di negoziare e cooperare, di controllare gli impulsi.

Si consoliderà la collaborazione con i sistemi di sorveglianza OKkio alla SALUTE, HBSC, PASSI e Passi d'Argento per quanto riguarda la comunicazione dei risultati.

È prevista la pianificazione di iniziative di comunicazione nell'ambito del sistema di sorveglianza HBSC rivolte agli adolescenti e agli insegnanti della scuola secondaria di primo e secondo grado e la formazione degli operatori coinvolti.

Continueranno i lavori del gruppo impegnato nella ricognizione delle azioni di promozione della salute presenti sul territorio e nell'identificazione delle buone pratiche.

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 ed evidenziare l'importanza di una strategia coordinata.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Dal 2009, il CNAIDS 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 Scientifica e Tecnologica del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche

Resoconto attività 2010

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposal* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012.

Attività programmata 2011

Per il 2011 la gestione dei fondi del programma rimarrà all'ISS.

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 2010

Entro giugno 2010 sono state completate le analisi dei *pattern* di suscettibilità/resistenza agli antibiotici di tutti gli isolati batterici da infezioni gravi negli Ospedali italiani.

Attività programmata 2011

Il progetto è terminato a giugno 2010.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a potenziare lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Coordinato dall'IISS, il Programma si è articolato in due fasi, la seconda delle quali ha avuto inizio nel 2011, beneficiando dell'azione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari che extra-universitari, le cui attività si sono focalizzate su diverse aree scientifiche.

Nella fase attuale, il Programma prevede di sviluppare alcuni aspetti della ricerca emersi nel precedente periodo di attività. La direzione verso cui si muove è quella di un approccio di terapia "mirata" da realizzarsi soprattutto grazie alla possibilità di caratterizzare a livello molecolare la componente staminale di diversi tumori, grazie alla disponibilità di diverse linee di cellule staminali tumorali generate e stoccate in una biobanca implementata presso l'ISS. A tale scopo, il Programma prevede l'impiego estensivo di tecnologie di analisi in modalità *high throughput* che, grazie all'impiego di dispositivi automatizzati, consentono di analizzare in contemporanea un numero elevato di *endpoint* e di campioni, rappresentando un formidabile strumento per l'allestimento e la validazione di nuove e più efficaci terapie anti-tumorali.

In sintesi, il Programma Oncotecnologico è articolato in diversi sottoprogetti di sperimentazione preclinica e clinica. La parte preclinica tende, mediante diversi approcci, ad identificare potenziali bersagli molecolari per lo sviluppo di terapie innovative e nuovi metodi di screening e diagnostica che possano portare rapidamente ad applicazioni cliniche. In particolare, è previsto lo sviluppo di strumenti diagnostici e/o terapeutici innovativi per il *targeting* delle cellule staminali tumorali di diversi tumori solidi – tra cui il cancro al polmone, al colon-retto, alla mammella e il carcinoma ovarico – grazie all'identificazione di marcatori di superficie e alla generazione di anticorpi monoclonali specifici. I marcatori individuati potranno essere usati come bersaglio di immunoterapia passiva o per sviluppare test diagnostici e/o prognostici di nuova concezione in quanto diretti in modo specifico al compartimento staminale dei tumori. 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 nel mantenimento e nella resistenza ai trattamenti antitumorali convenzionali. A questo proposito una parte della ricerca mirerà allo studio dei meccanismi molecolari responsabili della chemio- e radio-resistenza delle cellule staminali tumorali e all'identificazione di nuovi bersagli molecolari

per la messa a punto di protocolli terapeutici più efficaci, che verranno validati su modelli tumorali *in vivo* innovativi basati sull'inoculo delle cellule tumorigeniche in topi immunocompromessi. Tali modelli animali, disponibili presso l'ISS, rappresentano il *gold standard* per la sperimentazione preclinica, in quanto gli xenograft generati replicano fedelmente il tumore umano di origine sia in termini morfologici e fenotipici che molecolari. 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 microRNA, 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 anche a tali cellule. Tali approcci sperimentali, volti all'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.

Per quanto concerne la parte clinica, il Programma prevede la realizzazione di uno studio di fase 1 di immunochemioterapia e di uno studio di fase 2 per l'adozione di terapie di salvataggio in pazienti recidivanti basate sulla valutazione *in vitro* della sensibilità ai farmaci. Più in dettaglio, l'approccio di immunochemioterapia si basa sulla vaccinazione dei pazienti con cellule dendritiche stimolate *ex vivo* con IFN-I e attivate da antigeni tumore-specifici (es. HPV-derivati in pazienti affette da carcinoma della cervice uterina), in combinazione con la chemioterapia. L'obiettivo primario dello studio è quello di determinare la sicurezza di fattibilità e la tollerabilità del trattamento, ma anche la risposta clinica in termini di progressione della malattia e sopravvivenza. In riferimento allo studio di fase 2, in linea con l'attività svolta nel corso della prima edizione del Programma, è previsto uno studio clinico multicentrico sull'utilizzo del test *extreme drug resistance* (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. In particolare, si prevede di valutare il valore predittivo del test EDRA, ovvero di un test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali a chemioterapici antiproliferativi capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da somministrare a ciascun paziente. Infine, in considerazione del ruolo riconosciuto alle cellule staminali tumorali nella chemioresistenza, cui si imputa l'insorgenza di recidive nei pazienti trattati, si prevede di estendere tale approccio, finora applicato al tessuto neoplastico prelevato da pazienti affette da carcinoma ovarico, alla componente staminale isolata dagli stessi tumori. Il vantaggio di testare un pool di agenti chemioterapici sulle cellule staminali tumorali per orientare la scelta terapeutica in ambito clinico appare più che evidente. Una volta validata, l'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e ad una rilevante riduzione di spesa per l'SSN.

Resoconto attività 2010

Sulla base dei risultati ottenuti nella sua precedente edizione, nel corso del 2010 è stata presentata all'Organo competente la proposta per l'avvio di una seconda fase del Programma Oncotecnologico. Intorno al mese di novembre sono stati sottoposti a valutazione, da parte di un panel di esperti, una serie di progetti ricerca proposti da singoli ricercatori e/o gruppi di ricerca. Nel mese di dicembre è stata data comunicazione ai responsabili scientifici delle singole proposte circa l'esito della valutazione e si è proceduto all'attribuzione dei fondi allo scopo di per dare inizio all'attività sperimentale.

Attività programmata 2011

In seguito all'approvazione delle proposte di ricerca nell'ambito della fase II del Programma, nel corso del 2011 si procederà a dare avvio delle attività sperimentali sopra descritte. In riferimento alle attività sperimentali precliniche si prevede in particolare di implementare su diversi tipi tumorali l'approccio per l'identificazione di anticorpi diretti contro le cellule staminali tumorali, già sperimentato in un progetto pilota condotto su cellule staminali di glioblastoma. Sempre nell'ambito di questo filone di ricerca, si prevede l'avvio delle attività che porteranno alla generazione di una libreria ad alta complessità di anticorpi ricombinanti umani esposta su fagi filamentosi. Inoltre, si procederà all'isolamento e alla caratterizzazione del compartimento esosomiale di cellule tumorali, inclusa la popolazione staminale, e alla valutazione dell'espressione di specifici microRNA esosomiali.

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.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS (RAIDS) presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS.

Da quella data, la notifica dei casi di AIDS è 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 RAIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC 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 sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

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.

Nel mese di marzo 2008 è stato istituito il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31/3/2008, pubblicato sulla GU n. 175 del 28/7/2008).

L'ISS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute. In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte Regioni hanno istituito un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, unendosi ad altre Regioni e Province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere dati, inviandoli periodicamente al COA.

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. Per ottenere un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune Regioni hanno deciso inoltre di recuperare le informazioni relative agli anni precedenti l'avvio del sistema di sorveglianza; pertanto, ad oggi, abbiamo disponibili i dati delle seguenti Regioni: Lazio (dal 1985), Veneto (dal 1988), Friuli-Venezia Giulia (dal 1985), Piemonte (dal 1999), Liguria (dal 2001), Puglia (dal 2007), Marche (dal 2007), Emilia Romagna (dal 2008) e Valle d'Aosta (dal 2008); inoltre sono disponibili i dati delle Province autonome di Trento (dal 1985), Bolzano (dal 1985) e delle Provincia di Sassari (dal 1997) e di Catania (dal 2007).

Resoconto attività 2010

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2009, in Italia sono stati notificati 61.537 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 63,8%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, 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 HAART, passando dal 31% negli anni 1990-1995, al 66% nel periodo 1996-1998, per raggiungere il 75% nel 2006.

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.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2009 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 40 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25.

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, 23,5% nel 2008-09) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 44,3% nel 2008-09).

Nel 2008-2009, tra le donne con AIDS che hanno acquisito l'infezione per via sessuale, il 20% riferiva di aver contratto l'infezione dal partner che sapeva di essere HIV positivo. Di contro, tra gli uomini che hanno acquisito l'infezione attraverso contatti eterosessuali, solo il 7% riferiva di avere una partner che sapeva di essere HIV positiva.

La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (dal 4,2 % nel 1993-94 al 23,4% nel 2008-09).

I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2009 sono stati 772 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 92,7% di questi ha contratto l'infezione dalla madre.

Nel 2010 è stato possibile stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (Workbook, EPP e Spectrum).

Queste stime, che vanno interpretate con cautela e verificate sulla base di ulteriori acquisizioni epidemiologiche, sembrano concordare su un numero di persone viventi con HIV/AIDS attorno a 160.000 casi (min 143.000 – max 165.000) con una prevalenza tra gli adulti dello 0,26% (min 0,24% – max 0,28%). Delle 160.000 persone HIV positive presenti in Italia, 22.000 hanno la malattia conclamata (AIDS).

Attività programmata 2011

Nel 2011 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare 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, le donne, gli adolescenti, gli eterosessuali, gli omosessuali e gli stranieri.

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 29/11/1993, (GU n. 290 dell'11/12/1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita (*Human Growth Hormone*, 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 30/10/1987, 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 29/11/1993 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 e, in seguito, l'AIFA hanno 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 pubblicate sulla GU del 18/11/2010 n. 270, 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.

L'informatizzazione dell'RNAOC ha lo scopo di realizzare una piattaforma comune cui accedano i centri specialistici e gli organismi di controllo regionale, facilitando e guidando, così, la comunicazione delle prescrizioni farmaceutiche.

Le schede di segnalazione pervenute all'RNAOC dalla fine degli anni '80 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 una alta percentuale di schede contenenti dati parziali o addirittura indispensabili, evidenziando, in particolare, 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.

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. La scheda è progettata dal Settore Informatico del nostro Istituto in collaborazione con i membri della Commissione regionale del Piemonte che si occupa delle prescrizioni di GH, e, in particolare con il 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.

L'RNAOC 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.

Resoconto attività 2010

Nel 2010 è stata completata la produzione della scheda di segnalazione web, che consente l'inserimento delle informazioni, in maniera completa e guidata, da parte dei centri specializzati autorizzati e l'accesso alle Regioni. Tale scheda consente la segnalazione delle prescrizioni di GH al Registro nazionale con la comunicazione delle informazioni richieste dalla normativa vigente e la loro successiva elaborazione in termini di farmasorveglianza. Sono iniziate le procedure di accreditamento dei responsabili (supervisor) dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo, autorizzati dalle Regioni di appartenenza, che, alla fine del 2010, erano in numero di 23.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con l'area riservata per l'accesso al Registro web, gli aggiornamenti della normativa e i riferimenti bibliografici relativi alle curve di crescita citate nella nota 39.

La Commissione ISS per la valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento con GH dei soggetti con diagnosi di *Small for Gestational Age*, prevista dalla nota 39 per i casi provenienti da Centri prescrittori situati in Regioni in cui non è stata istituita la apposita Commissione regionale, è stata nominata dal Presidente dell'ISS e ha iniziato i suoi lavori esaminando 21 richieste di autorizzazione.

È iniziata la parte operativa della collaborazione nell'ambito del progetto europeo "SAGhE: *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*" con l'Università di Tor Vergata di Roma per cui sono stati esaminati e selezionati le segnalazioni corrispondenti ai criteri di inclusione dello studio e si è proceduto all'adeguamento alle necessità del progetto.

Attività programmata 2011

Nel 2011 si prevede di completare gli accessi alla scheda web per i centri clinici e di stabilire le procedure per l'accesso dei referenti regionali.

Proseguiranno i lavori della Commissione SGA-ISS per la valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento con GH dei soggetti con diagnosi di *Small for Gestational Age*.

È previsto il convegno annuale del Registro nazionale (30 novembre 2011) in cui verranno illustrati i risultati preliminari della scheda web e verranno affrontate tematiche riguardanti tale terapia di interesse generale.

Sul sito web del Registro (<http://www.iss.it/rnaoc>) saranno riportati aggiornamenti sulle attività, in particolare riguardo appuntamenti, riunioni e convegno annuale, e dati aggregati a livello nazionale e disaggregati per regione riguardanti le segnalazioni pervenute.

Proseguirà la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma, nell'ambito del progetto europeo "SAGhE: *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*" che avrà come primo obiettivo l'esame della sicurezza del trattamento con ormone somatotropo attraverso l'analisi della mortalità e delle sue cause.

Per quanto riguarda i controlli proseguirà il coordinamento di Registri di patologia: RNAOC.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) 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 un'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 nell'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 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 2010

Nel corso dell'anno 2010 sono state eseguite le seguenti attività:

- 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 sia coronarici che cerebrovascolari. Per gli EC sono stati raccolti nelle sette aree del Registro dati routinari di mortalità (codici ICD-9 410-414 e 798-799 in causa principale; i codici 250, 401-404, 420-429, 440-447 in causa principale solo se accompagnati da 410-414 in causa secondaria) e diagnosi di dimissione ospedaliera (codici ICD-9 410-414); per gli ACV sono stati raccolti in sette aree del Paese dati routinari di mortalità (codici ICD-9 342, 430-434, 436-438 in causa principale; codici 250, 401-404, 427, 440 in causa principale solo se accompagnati da 342, 430-434, 436-

- 438 in causa secondaria) e diagnosi di dimissione ospedaliera (codici ICD-9 342, 430-434, 436-438);
- è stato aggiornato e distribuito nelle sette aree coinvolte un software *ad hoc* per appaiare i dati di mortalità e le SDO in modo da selezionare gli EC e ACV potenziali. Il numero di eventi occorsi nella popolazione sotto sorveglianza e quindi i tassi vengono stimati sulla base di un campione di 1.000 EC e 1.000 ACV validati, selezionati in modo casuale per area nel biennio;
 - è stato costruito il software per l’inserimento delle cartelle cliniche validate e costruito l’algoritmo diagnostico per gli EC sulla base dei criteri diagnostici MONICA utilizzando i 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. È stato inoltre costruito l’algoritmo diagnostico per gli eventi coronarici secondo i “nuovi” criteri diagnostici definiti per le Sindromi coronariche acute dallo *Statement* congiunto di *American Heart Association* (AHA), *World Heart Federation* (WHF), ESC, CDC e *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHBLI) che aggiungono la valutazione della troponina;
 - per gli ACV 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. È stata inoltre inserita la possibilità di classificare gli ACV in modo più esaustivo per i sottotipi, e valorizzare strumenti standardizzati per la valutazione della gravità e della disabilità;
 - è continuata la raccolta delle cartelle cliniche per la validazione dei 1.000 EC e dei 1.000 ACV selezionati per ogni unità operativa, per gli anni 2004 e 2005; i dati delle cartelle cliniche sono stati inseriti nelle schede di validazione; le schede di validazione informatizzate sono state raccolte in un database comune;
 - è stata svolta la lettura degli elettrocardiogrammi (ECG) degli EC da validare secondo il Codice Minnesota presso il CNESPS che coordina il progetto (oltre 15.000 ECG letti); i dati della lettura degli ECG sono stati inseriti nel database comune.

Attività programmata 2011

L’attività prevista è la seguente:

- verrà completata 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; verrà inoltre completata la classificazione degli ACV in modo più esaustivo per i sottotipi, e valutata la gravità e la disabilità;
- verrà completata la lettura centralizzata degli ECG secondo il Codice Minnesota presso il Reparto di Epidemiologia delle malattie cardio-cerebrovascolari;

- realizzata la disponibilità di tutti i 14.000 eventi validati (1.000 coronarici e 1.000 cerebrovascolari per ognuna delle sette aree), verranno stimati i valori predittivi positivi per ogni codice ICD-9 separatamente per gli eventi fatali e per gli eventi non fatali, coronarici cerebrovascolari;
- i valori predittivi positivi saranno applicati all’insieme degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari identificati in ogni area e verranno calcolati 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;
- verrà sviluppato un software *ad hoc* per assistere ed elaborare tutte le fasi della implementazione di un Registro di popolazione per gli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali. Partendo dai dati di mortalità, dalle SDO e dai dati di popolazione, il software consentirà di effettuare il *merge* tra mortalità e SDO, identificare gli eventi correnti, selezionare il campione di eventi da validare, compilare le schede di validazione sia per gli EC che per gli ACV da validare, applicare gli algoritmi di validazione per gli EC sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i “nuovi criteri” per le Sindromi coronariche acute, inserire le categorie diagnostiche per gli ACV secondo i criteri diagnostici MONICA, classificare i sottotipi degli ACV e le scale di gravità, stimare i Valori Predittivi Positivi (VPP), applicare i VPP agli eventi correnti, elaborare i tassi di attacco per gli EC e gli ACV fatali e non fatali, elaborare la letalità per gli EC e gli ACV;
- 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 ipotiroidi 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 1 neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell’embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un’adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco

costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'ipotiroidismo congenito può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) 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'ipotiroidismo congenito).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso l'RNIC. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito che operano nel nostro Paese. Come previsto dal PSN 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:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening
- la sorveglianza della patologia
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con 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 2010

Nell'anno 2010 l'attività relativa all'RNIC ha riguardato fondamentalmente 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.

Ad oggi sono arruolati nel Registro circa 4.600 bambini affetti da forme permanenti di IC. L'analisi dei dati aggiornati ha permesso di accertare che la diagnosi strumentale (scintigrafia e/o ecografia) viene eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 70% dei nati con IC e, considerando solo i casi con forme permanenti, la frequenza dei diversi tipi di diagnosi è la seguente: 40% ectopia, 26% agenesia, 34% ghiandola in sede (21% ghiandola normale, 5% ipoplasia, 8% iperplasia).

L'analisi dell'incidenza della patologia effettuata utilizzando gli ultimi dati disponibili (periodo 1999-2005) ha rilevato un valore pari a 1:2036 nati vivi, confermando un trend in aumento della patologia. Tale andamento può essere spiegato, almeno in parte, dalla riduzione del *cut off* del TSH allo screening che, come dimostrato recentemente da alcuni Autori, ha consentito di effettuare la diagnosi di forme lievi, seppur permanenti, di IC. I dati del Registro inoltre, hanno confermato un rischio di patologia cinque volte superiore nei neonati pretermine rispetto ai neonati a termine (dati 99-2003: OR= 5.02, CI 95%: 3.98-6.31).

È stata, infine, effettuata un'analisi preliminare sui dati di rivalutazione diagnostica pervenuti al Registro. L'analisi dei dati relativi al periodo 1987-2005 ha rilevato che sono stati rivalutati, dopo sospensione della terapia all'età di 2-3 anni, complessivamente 358 bambini su 3.745 notificati al Registro. Di questi 358, 256 si sono confermati ipotiroidi permanenti, mentre in 102 sono state accertate forme transitorie di IC (28,5%). Quando la stessa analisi è stata limitata al più recente periodo 2000-2005, è stato osservato che la frequenza di rivalutazioni complessivamente è scesa al 4,7% (70 rivalutati/1.487 notificati all'RNIC), anche se si è osservato un notevole aumento delle diagnosi di ipotiroidismo transitorio (67,1%), suggerendo che negli ultimi anni è stata attuata una più accurata e mirata rivalutazione diagnostica nei bambini con IC. Tuttavia, a fronte di un miglioramento delle procedure di rivalutazione osservato globalmente, è stata rilevata una grande variabilità interregionale per ciò che riguarda il numero di rivalutazioni effettuate. Anche questa osservazione, aggiunta alle differenze che ancora permangono sul territorio in termini di diagnosi e cura dei bambini con IC, testimonia la necessità 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. Con tale intento, la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) insieme alla Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) e all'ISS, attraverso l'RNIC, hanno attivato ufficialmente il progetto di stesura delle "Raccomandazioni. per lo screening, la diagnosi, il follow-up e la sorveglianza dell'ipotiroidismo congenito".

Attività programmata 2011

L'attività dell'RNIC prevista per il 2011 verrà in parte dedicata all'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.

Verrà attivato uno studio finalizzato a verificare come la progressiva riduzione del *cut off* del TSH neonatale, utilizzato come test primario nel programma italiano di screening, abbia influenzato l'aumento dell'incidenza di ipotiroidismo congenito nella sua totalità e, soprattutto, di forme *mild* della patologia.

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 MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi, 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, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS a settembre 2010

Resoconto attività 2010

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le legionelle ha continuato 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, come

documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica.

In collaborazione con l'Ospedale Maggiore di Verona e i San Gerardo di Monza stiamo effettuando uno studio di analisi comparativa tra la coltura e la *Real Time* PCR in campioni di origine umana.

L'ospedale si occupa della coltura e isolamento di legionella da tali campioni, mentre il nostro laboratorio esegue l'analisi di *Real Time* PCR. Attraverso questo studio, eseguito con un kit prodotto nel nostro laboratorio e con un kit commerciale, abbiamo osservato una diversa sensibilità dei due metodi che sarà complessivamente valutata al termine dello studio prendendo in esame oltre 100 campioni.

Abbiamo 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 *Health Protection Agency* (HPA) di Londra. Per quanto riguarda le attività coordinate dallo *European Working Group for Legionella Infections* (EWGLI) abbiamo partecipato ad due *proficiency test*: uno per la tipizzazione di legionella mediante *Sequence-Based Typing* (SBT) e l'altro per l'analisi mediante *Real Time* PCR di campioni simulati di origine clinica. Il 2010 ha visto la conclusione di uno studio comparativo condotto con sei Paesi europei, tra *Real Time* PCR e coltura per l'analisi di campioni ambientali pubblicato in gennaio sulla rivista *Journal of Applied Microbiology*.

Il laboratorio ha inoltre portato a termine lo studio relativo alla caratterizzazione di ceppi di legionella di origine umana presenti nella nostra ceppoteca dalla fine dal 1987 ad oggi, mostrando in accordo con quanto documentato nella letteratura scientifica internazionale che il siero gruppo più frequente è l'1, seguito dal 6, 2 e 3. La tipizzazione genomica mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) ha messo in evidenza 31 diversi profili genomici, due dei quali sono predominanti e presenti in otto Regioni italiane.

Lo screening preliminare di una parte di tali ceppi ha messo in evidenza la presenza di dieci profili allelici distinti. Tali dati sono stati inseriti nella banca dati dello EWGLI.

Attività programmata 2011

Nel 2011 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 allo studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando l'esame colturale e la *Real Time* PCR.

Si effettuerà nel 2011 anche lo screening per AFLP dei ceppi di origine ambientale presenti nella nostra ceppoteca, al fine di effettuare un confronto con quelli già analizzati derivanti da campioni clinici.

Sui campioni ambientali si svilupperà un metodo che consente, mediante la *Real Time* PCR di visualizzare le legionelle morte, attraverso l'uso di coloranti vitali (PMA, EMA).

Parallelamente si darà inizio a studi volti a caratterizzare i ceppi di Legionella che maggiormente si riscontrano nel nostro territorio al fine di individuare ceppi "tipici" del nostro Paese come hanno già riscontrato in Francia e in Spagna.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle EST dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST 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 (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle EST in relazione alla BSE è attivo in tutti i Paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e EST genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

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 le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10/1/2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante 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 è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE 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 (L. 18/6/2002, n. 118 GU n.5 del 31/3/2003).

Resoconto attività 2010

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 216 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 216 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'UE; 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 seguito con visita neurologica il decorso clinico del secondo caso di variante MCJ in Italia;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 15 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 55 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 16 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il 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 27 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2010. Di questi, 19 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, due casi sono risultati forme genetiche, e quattro sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (*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 1993-2009;
- 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 12/3/2003, GU n. 75 del 31/3/2003;
- è continuata la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano anche nel 2010 con l'esecuzione con altro Paesi europei del terzo *Ring-trial* coordinato dall'Università di Edimburgo;
- è stata 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 ed è stata richiesta e ottenuta dal Garante della Privacy l'autorizzazione al trattamento dei dati relativi a questo progetto;
- si è partecipato alla redazione di un documento tecnico scientifico, su invito dell'Associazione Italiana Encefalopatie da Prioni (AIEnP), a supporto della richiesta di

inserimento di queste patologie nell'elenco delle malattie rare inoltrata al Ministero della Salute;

- si è collaborato in base alle competenze istituzionali e scientifiche alla riunione dell'AIEnP del maggio 2010;
- si è partecipato alla “2^a giornata italiana dedicata ai familiari di persone colpite da encefalopatie da prioni” – Milano, 4 dicembre 2010.

Attività programmata 2011

Per l'anno 2011 sono state programmate le seguenti attività:

- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del Registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- i casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato;
- 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 EST;
- 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;
- studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ sarà condotto in maniera retrospettiva per il 2010 e in maniera prospettica nel 2011;
- durante il 2011 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2010 con lo sMCJ MV2 atipico e alla loro morte ci occuperemo di definire mediante analisi biochimiche e istologiche il fenotipo della malattia;
- per quanto riguarda gli animali inoculati con il caso sMCJ MV1, durante il 2011 effettueremo le analisi neuropatologiche e biochimiche volte a caratterizzare la malattia;
- questa attività consentirà di comparare il caso atipico con i casi classici di sMCJ già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA 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 2010

Sono state svolte le seguenti attività:

- 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 dall'ex chairman dell'*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 2011

Per l'anno 2011 sono state programmate le seguenti attività:

- 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:
 - La possibilità futura di divulgazione dei dati raccolti dal Registro nazionale PMA non solo per Regione e area geografica ma per singolo centro;
 - Una bozza di scheda dei dati eventuali da diffondere e loro contestualizzazione;
 - L'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;
 - Le 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, sito 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. È anche attiva, sul sito dell'RNG, una procedura di iscrizione online. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, 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 24.000 a fine 2010) 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. 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 2010

Si descrivono di seguito le attività svolte durante il 2010 divise in aree:

– *Salute mentale*

Sono stati conclusi due studi sulle caratteristiche dell'attaccamento e tratti di tipo psicotico e ossessivo su un campione di gemelli giovani adulti, e altri due studi su tratti di tipo ansioso e alcune caratteristiche comportamentali in un campione di gemelli di età 8-17 anni. I rispettivi lavori scientifici sono stati pubblicati sulle riviste internazionali. Sono stati anche conclusi due studi sull'alessitimia e sul benessere psicologico in gemelli giovani adulti, e i relativi lavori sono attualmente in revisione.

Nell'ambito del Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico" sono stati arruolati circa 1.200 gemelli maggiorenni che hanno risposto al questionario sui disordini dello spettro autistico. Un'analisi preliminare presentata al Convegno sull'Autismo organizzato in ISS nell'ottobre 2010 aveva stimato nel 24% l'*heritability* del tratto, nel 29% la componente ambientale condivisa e del 47% la componente individuale.

– *Disturbi respiratori e allergie*

È stata completata la fase di raccolta dati sui disturbi respiratori e allergici dalle coorti di gemelli residenti nelle città di Milano, Roma e Palermo e partecipanti al Programma Strategico Ambiente del Ministero della Salute; inoltre, è stata condotta l'analisi statistica finale degli stessi dati, i cui risultati verranno presentati in occasione del congresso conclusivo del Programma Strategico, che si terrà nell'aprile 2011 presso l'ISS.

– *Malattie autoimmuni*

È stato completato lo studio sull'ereditabilità del diabete di tipo 1. Hanno partecipato 36 centri diabetologici che hanno permesso l'arruolamento di 89 coppie di gemelli, la gran parte delle quali ha acconsentito al *biobanking* del DNA. È iniziata la stesura del manoscritto.

– *Oncologia*

Nell'ambito del Programma Strategico Oncologia del Ministero della Salute, 96 coppie di gemelli hanno partecipato ad uno studio il cui obiettivo è stimare l'ereditabilità della sensibilità individuale (possibile *marker* genetico di suscettibilità al tumore) a differenti agenti mutageni ambientali noti. Sono stati studiati parametri antropometrici, biochimici, clinici e psicologici e sono state raccolte informazioni sulle abitudini alimentari (questionario EPIC). Inoltre, sono state collezionate, e conservate nella biobanca del CNESPS, frazioni di plasma, siero e linfociti.

– *Invecchiamento*

Si è conclusa la fase di arruolamento delle coppie di gemelli coinvolti nello studio per la stima dell'ereditabilità dell'aterosclerosi. In collaborazione con la *Semmelweis University* di Budapest sono state arruolate 380 coppie di gemelli residenti in Ungheria, Nord America e Italia. Nel nostro Paese in collaborazione con l'Università di Roma, Padova e Perugia sono stati visitati e sottoposti a diversi esami (arteriografia, ecodoppler carotideo, ecografia transcranica, spirometria) 348 gemelli.

– *Neonatologia/pediatria*

È stato ampliato 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 345 mamme di gemelli, 304 mamme di non gemelli e raccolti circa 400 campioni di saliva. L'analisi preliminare dei dati epidemiologici è stata presentata al

1st European Congress on Preconception Care and Health a Bruxelles a inizio ottobre 2010.

È continuato lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita nelle città di Roma (Policlinico Umberto I), Pisa e Palermo. Nel corso del 2010 altri quattro centri (policlinico “A. Gemelli” di Roma, Azienda Ospedaliera “S. Anna” di Torino, Azienda Ospedaliera “S. Orsola Malpighi” di Bologna, Ospedali Riuniti di Foggia) hanno iniziato l’arruolamento delle nascite gemellari.

– *Privacy ed etica della ricerca*

A seguito dello studio pilota (*BMC Medical Ethics*, 2009) sull’*understanding* e sulle motivazioni a partecipare alla ricerca e al *biobanking* da parte dei gemelli dell’RNG, è stato messo a punto e consolidato da un punto di vista metodologico un questionario più articolato che intende approfondire l’indagine relativamente alle aree sopradescritte, alla salute percepita e alla qualità della vita, su un target di popolazione gemellare più ampio sia in termini numerici sia in relazione a variabili socio-demografiche.

Attività programmata 2011

Si descrivono di seguito le attività programmate per il 2011 divise in aree:

– *Salute mentale*

Verrà completata l’analisi dei dati per lo studio sulle componenti genetiche e ambientali degli endofenotipi dell’autismo e i risultati verranno presentati al convegno della *Behavior Genetics Association*. Verranno avviati 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.

– *Disturbi respiratori e allergie*

Si prevede di completare la raccolta dei campioni di saliva (e il relativo stoccaggio nella banca biologica del CNESPS) dai gemelli partecipanti al Programma Strategico Ambiente. Inoltre, proseguirà lo studio clinico sulla salute respiratoria in bambini e adolescenti nella città di Palermo, in collaborazione con il CNR.

– *Malattie autoimmuni*

Sarà completato il manoscritto sul diabete tipo 1 in coppie di gemelli e inviato per la pubblicazione ad una rivista internazionale del settore.

– *Oncologia*

Sarà pianificata ed eseguita sul materiale biologico conservato da 96 coppie di gemelli una serie di saggi per misurare la capacità riparativa del DNA. Tali parametri saranno messi in relazione con le informazioni raccolte sulle esposizioni ambientali, lo stile di vita e il benessere psicologico.

– *Invecchiamento*

Verrà conclusa la fase di costituzione di un database unico per i tre Paesi (Ungheria, USA e Italia) partecipanti allo studio sull’ereditabilità dell’aterosclerosi e verrà condotta l’analisi statistica dei dati raccolti per singolo Paese e in forma aggregata. Si intende studiare la componente genetica e ambientale dei singoli tratti in studio (tra cui lo spessore dell’intima media delle carotidi, la rigidità delle pareti arteriose, la funzionalità respiratoria) e la presenza di fattori genetici e ambientali comuni a due o più fenotipi.

– *Neonatologia/pediatria*

Nel corso del 2011 altri quattro centri (Policlinico “A. Gemelli”, Roma, AO “S. Anna”, Torino e AO “S. Orsola Malpighi, Bologna e Ospedali Riuniti”, Foggia) cominceranno il

follow-up dei gemelli arruolati alla nascita nel 2010 e un centro comincerà l'arruolamento alla nascita (IRCCS Burlo Garofolo, Trieste). 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. Questo studio di coorte sarà, nel corso del 2011, incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati (www.birthcohorts.net). Nel 2011 verranno analizzati i dati 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 sui temi indicati appresso, partirà l'indagine, su tutti i gemelli iscritti all' RNG, con il questionario consolidato nello scorso anno, 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. La ricerca intenderà, inoltre, analizzare i possibili correlati tra una positiva disposizione verso la ricerca genetica e il benessere psicofisico. Questa indagine costituirà la prima sperimentazione per il Reparto di una *web-based survey*, avendo definito le misure necessarie ai fini della normativa privacy per lo scambio dei dati via web.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 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 10/5/2007, 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 10/5/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare Registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/3/2008 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 2010

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, Provincia autonoma 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 Pocchiarri 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 2011

Le attività programmate nel 2011 si articolano come segue:

- migliorare il flusso epidemiologico dei dati attraverso l'identificazione di alcuni necessari indicatori di qualità dei dati raccolti e suggerire possibili strategie di intervento al fine di ottimizzare l'intero processo;
- elaborare degli indicatori di attività per il monitoraggio del sistema di registrazione delle malattie rare;
- condividere e standardizzare le procedure di validazione e *data management* sia al livello nazionale che regionale;
- estendere la raccolta dei dati per ottenere la totale copertura del territorio nazionale, raggiungendo le regioni che ancora non contribuiscono all'RNMR;
- migliorare la completezza e la qualità delle informazioni del data set condiviso;
- utilizzare un sistema di classificazione e codifica delle malattie più specifico rispetto al DM 279, in grado di descrivere meglio la patologia rara;
- elaborare un piano di comunicazione dei dati dei Registri per il livello nazionale, regionale e locale secondo approcci e criteri metodologici comuni e condivisi.

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 EVA.
 - Epidemiologia descrittiva dell'EVA tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
 - Precoce individuazione di focolai epidemici.
 - Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
 - Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
 - Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
 - Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
 - Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
 - Invio al Centro trasfusionale della Scheda trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.

- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.
- Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 73% 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, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA 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; oltre a questo metodo di trasmissione, dal 2009 è attivo un sito web attraverso il quale è possibile inserire e inviare i questionari direttamente online.

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 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 2010

Nel corso del 2010 è proseguita l'attività di routine della SEIEVA. Alla fine del 2010 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 138 ASL sulle 182 attualmente presenti.

Nel corso del 2010 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 121 delle 138 ASL (87,7%) 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. Tra le novità introdotte nel sito c'è la codifica delle attività lavorative che contiene la classificazione Istat-Isfol delle professioni NUP06.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel 2010:

- 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. Nel corso del 2010, si è proceduto con l'analisi dei dati e la stesura di un lavoro scientifico che è stato poi pubblicato su una rivista scientifica internazionale.

– Immunogenicità vaccino Epatite B

Nel corso del 2010 è terminato 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, vaccinati alla nascita e già testati nel corso del 2003. Questo lavoro ha preso spunto proprio dall'analogo studio condotto nel 2003 sulla stessa coorte di ragazzi che sono stati richiamati per lo studio attuale.

– Epatite C

Utilizzando l'archivio SEIEVA, è stato fatto un aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite C. È stato studiato l'andamento dei tassi di incidenza per età, sesso e area geografica e i diversi fattori di rischio per evidenziare quali siano, attualmente, le principali vie di trasmissione dell'epatite C, in Italia.

Attività programmata 2011

Nel corso del 2011 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2010 che sono ancora inviati attraverso scheda cartacea, questi dati verranno poi riversati sul Sistema informativo SEIEVA dove si andranno ad unire alle segnalazioni già inserite dalle diverse ASL; terminate queste operazioni si procederà alle elaborazioni previste. In particolare, verranno pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite.

Per quanto riguarda il Sistema informativo SEIEVA, verrà utilizzata la classificazione degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche, ICD9-CM, per creare una nuova classificazione degli interventi che sia adatta a studiare il rischio di contrarre una epatite a trasmissione parenterale, attraverso queste procedure. In base a questa classificazione, verranno ricodificati tutti gli interventi chirurgici e le procedure diagnostiche contenuti nell'archivio SEIEVA. Terminato questo lavoro, sul sito del Sistema informativo SEIEVA sarà presente il nuovo archivio di supporto per la codifica, che consentirà di inserire i dati sugli interventi chirurgici, a cui sono stati sottoposti i casi di epatite acuta, già in forma codificata e quindi più velocemente fruibili.

– Epatiti a trasmissione parenterale

Terminato il lavoro di codifica degli interventi chirurgici, è previsto lo svolgimento di uno studio per valutare il rischio di epatite B e C inseguito a procedure invasive diagnostico-terapeutiche. Probabilmente questo lavoro, che sarà iniziato nel corso del 2011, terminerà nel 2012.

– Epatite B acuta

nel corso del 2011 terminerà lo studio GISEBA con le elaborazioni finali e la stesura di comunicazioni per l'esterno.

– Immunogenicità vaccino Epatite B

nel 2010 è terminato lo studio sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B, che prevedeva di richiamare e testare per la persistenza degli anticorpi anti-HBs ragazzi già testati nel 2003. Nel corso del 2011 verranno analizzati i dati provenienti dallo studio e verranno fatte comunicazioni alla comunità scientifica internazionale.

Sempre a proposito dell'immunogenicità del vaccino B, nel corso del 2011 inizierà l'arruolamento della popolazione per un nuovo studio. Si tratta di reclutare 550 ragazzi della coorte di nascita 1992 (mai testati in precedenza, e quindi diversi da quelli arruolati nei due studi del 2003 e 2009-2010); su questa popolazione verrà testata la persistenza degli anticorpi anti-HBs a 18 anni dal ciclo vaccinale. Su un sottogruppo dei soggetti che, nonostante la vaccinazione anti-epatite B, risulteranno anti-HBs negativi verrà valutata la persistenza della memoria immunologica dopo stimolazione *in vitro* con HBsAg.

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 comprendente le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), i Servizi Trasfusionali (ST) e le Unità di Raccolta (UdR), 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 degli ST (art. 12, comma 4, lettera i legge 219 del 21/10/2005) e 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 XML (*eXtensible Markup Language*) 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 degli ST; 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 2010

Nel 2010, le Regioni hanno inserito e validato i dati relativi al 2009 sia per quanto riguarda i dati di attività trasfusionale che per i dati di emovigilanza.

I dati di attività hanno richiesto un lungo periodo di analisi in quanto alcune delle *software house* che gestiscono i dati dei centri trasfusionali e che hanno prodotto i file XML per inserirli in SISTRA, hanno incontrato difficoltà legate alla non corretta produzione di tali file. Nei casi in cui l'inserimento dei dati è avvenuto online, le difficoltà incontrate erano legate oltre che all'estrazione dei dati non corretta anche all'errore umano. In entrambi i casi si è provveduto alla loro correzione.

I dati di emovigilanza sono stati analizzati e verificati dal CNS. In particolare si è osservata una maggiore risposta per i dati di sorveglianza dei donatori, di stretta competenza delle strutture trasfusionali, piuttosto che dei dati di emovigilanza la cui notificazione dovrà essere migliorata.

È stata 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. Infatti sono disponibili in SISTRA funzionalità per l'inserimento dei dati di programmazione della produzione e del consumo di emocomponenti a livello regionale e nazionale. Le funzioni consentono alle SRC di inserire i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti. È così possibile inserire periodicamente (nel 2010 è stata scelta la periodicità trimestrale ma è possibile scegliere anche altre periodicità) i dati di consuntivo regionale sulla produzione e consumo di emocomponenti. Inoltre, sono state inserite funzioni di elaborazione dei dati che consentono di verificare gli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato e di analizzare i dati di produzione e consumo in base a specifici criteri anche con la produzione di grafici *ad hoc*.

È stata resa disponibile la parte relativa alla macroarea compensazione di emocomponenti e plasmaderivati, che comprende la gestione delle convenzioni e delle compensazioni tra Regioni. La gestione delle convenzioni consente alla SRC di inserire e/o aggiornare le informazioni relative agli accordi di cessione di emocomponenti stipulati con le altre Regioni/Province autonome. La gestione delle compensazioni consente alle SRC di inserire le cessioni di emocomponenti verso le altre Regioni/Province autonome. La gestione di queste informazioni consentirà, attraverso opportune elaborazioni, la produzione della matrice economica di mobilità per gli emocomponenti labili.

Nella macroarea dati di attività sono state rese disponibili agli utenti abilitati nuove funzionalità di gestione delle anagrafiche che consentono di verificare la validazione delle anagrafiche e la loro storicizzazione. A livello di elaborazioni sono state inserite nuove estrazioni dei dati nelle sezioni lavorazioni e trattamenti e UdR. È ora possibile esportare in formato Excel i dati dell'anagrafica, delle attività e dei donatori relativi a un determinato anno di rilevazione; i dati sono prospettati sotto forma di matrice riportante nelle righe le informazioni di dettaglio e nelle colonne le Regioni o gli ST di una Regione/Provincia autonoma.

Nella macroarea emovigilanza sono state rese disponibili nuove funzioni che permettono di effettuare una ricerca più accurata delle notifiche di un singolo ST, di ordinare le notifiche in

modi diversi e di effettuare le relative stampe. Sono state rese disponibili le funzionalità di visualizzazione dei rapporti annuali per anno, e la funzione di *Rapid Alert* è stata migliorata permettendo la visualizzare delle notifiche di effetti indesiderati ricevuti e incidenti gravi che presentano le caratteristiche di allerta rapido. Relativamente alla sorveglianza dei donatori, il prospetto elaborato calcolerà gli indici di prevalenza e incidenza ed evidenzierà con quale tipo di test (NAT e/o sierologia) è stata riscontrata la positività.

Attività programmata 2011

Nel 2011 sarà disponibile la bacheca nazionale del sangue, che è lo strumento attraverso il quale si potrà effettuare la gestione e il monitoraggio degli scambi attraverso: i) la comunicazione della disponibilità alla cessione di emocomponenti da parte delle Regioni eccedentarie; ii) l'inserimento delle richieste di emocomponenti da parte delle Regioni in stato di necessità o in situazioni di carenza; iii) la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari. La gestione degli scambi sarà organizzata dal punto di vista tecnico e la parte economico-finanziaria sarà gestita secondo le regole della mobilità sanitaria a cui convergeranno tutti gli scambi di emocomponenti dal primo gennaio 2010.

Sarà sviluppata la sezione relativa alla qualità dei dati gestionali comprensivi delle informazioni contenenti la qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi che prevede di codificare i presidi e le apparecchiature delle ST e delle Udr. Questa sezione sarà completata anche con i dati relativi alle ispezioni e verifiche.

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 Goal*, che prevede la riduzione della diffusione della malattia da HIV e la garanzia d'accesso alle terapie per chiunque ne abbia necessità.

Resoconto attività 2010

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 FARM impegnato:

- nella valutazione e nel coordinamento dei Centri clinici inseriti nel progetto;
- nell'organizzazione della riunione ESTHER-Italia che si è tenuto in ISS il primo marzo 2010 e ha visto la partecipazione di tutti i responsabili scientifici delle unità operative. Durante la riunione sono stati discussi lo stato di avanzamento del progetto e le prospettive future;
- nella programmazione di 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 20 e 21 ottobre 2010 presso l'ISS si è svolto il primo incontro operativo del progetto al quale hanno partecipato i rappresentanti italiani e africani dei Centri clinici gemellati;
- nella creazione del sito ESTHER-Italia: nel mese di luglio 2010 è stato attivato il sito web www.estheritalia.com consultabile in lingua italiana, inglese e francese.

Il sito, contenente le informazioni finora raccolte dai Centri clinici italiani partecipanti al progetto, è periodicamente aggiornato con riferimenti epidemiologici e informazioni scientifiche su infezione da HIV e relative strategie di trattamento nei paesi dell'Africa sub-sahariana.

Attività programmata 2011

Le attività programmate nel 2011 si articolano come segue:

- Implementazione rete di centri africani: il Progetto di Ricerca Operazionale "CASA"
Oltre alla necessità di supportare individualmente e con interventi mirati le singole realtà sanitarie locali, emerge l'esigenza di considerare il problema nella sua globalità e tentare una sintesi conoscitiva della realtà sanitaria nell'intera area sub-sahariana. L'istituzione di una rete di centri clinici africani è una prima rilevante risposta alla necessità di uniformare il percorso diagnostico e terapeutico per la cura della malattia da HIV. La rete potrà inoltre consentire controlli clinici periodici a un maggior numero di persone con HIV. In questo modo, sarebbe disponibile un quadro epidemiologico più chiaro in merito alla diffusione dell'infezione e si potrebbero accrescere le conoscenze su cause e fattori di rischio ad essa correlabili. Il contributo italiano intende consolidare ulteriormente le relazioni di partenariato con i paesi africani attraverso la messa a punto di attività di ricerca operativa mirate al miglioramento globale delle condizioni di vita della popolazione sub-sahariana con HIV/AIDS. Gli interventi saranno finalizzati a migliorare i percorsi di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento dell'infezione, nell'ambito di un progetto sostenibile nel lungo periodo.
- Descrizione del Progetto
Obiettivo generale è contrastare la diffusione dell'infezione da HIV (sesto obiettivo di sviluppo del millennio) e creare le condizioni per migliorarne il trattamento. Obiettivo specifico è il miglioramento globale della presa in carico del paziente con infezione da HIV.
- Risultati attesi
 - o miglioramento delle conoscenze del personale sanitario locale, in risposta alla necessità di far fronte a specifiche problematiche sanitarie;
 - o miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
 - o miglioramento di modelli di intervento sanitario mirati alla diagnosi precoce e alla somministrazione della terapia;
 - o miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti in terapia antiretrovirale.

– Partnership con EDCTP

Nell'ambito delle attività promosse dall'Alleanza europea ESTHER, l'ISS è coinvolto nella promozione di progetti di ricerca operativa da realizzare in collaborazione con EDCTP.

Le prime fasi dell'attività prevedono:

- la valutazione della capacità e dell'interesse dei partner europei ESTHER a partecipare a progetti di ricerca operativa;
- la costituzione di un gruppo di lavoro europeo per il coordinamento dei futuri progetti europei dell'Alleanza ESTHER.

– ESTHER Italia/Francia: progetto comune in Burkina Faso

È attualmente in fase di pianificazione un progetto di ricerca bilaterale Italia-Francia in Burkina Faso. Il centro italiano coinvolto è rappresentato dall'Istituto di malattie infettive e tropicali, Università degli studi di Brescia. L'ISS coordinerà la parte italiana del progetto bilaterale nelle varie fasi di programmazione e attuazione.

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, evidenzia 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 1, 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 1 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, Policlinico Umberto I e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ >400/mL e un

livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12 e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di *trial* clinici di fase 2A e 2B 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 dell'attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- Immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- Immunità naturale: analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività *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 2010

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 rationale 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; Ensoli, *et al.*, *Vaccine* 2009; Bellino, *et al.*, *RRCT* 2009; Longo, *et al.*, *Vaccine* 2009, Luzi, *et al.* *AIDS Care*, *in press*).

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 stati completati due studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) presso tre centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano e INMI Spallanzani di Roma).

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono proseguiti 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 degli studi 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.

Si è proseguito lo studio clinico di fase II (ISS T-002) il cui scopo è quello di valutare in 160 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.

Il dossier autorizzativo per la conduzione di uno studio clinico preventivo di fase I basato sulla combinazione della proteina Tat 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 2011

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.

Il programma di sviluppo clinico per il 2011 prevede inoltre l'inizio della sperimentazione clinica preventiva di fase I contro l'HIV/AIDS basata 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 2011 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 2011 è previsto l'inizio della sperimentazione clinica terapeutica di fase II contro l'HIV/AIDS basata sul vaccino Tat in Sudafrica, dove è attualmente in corso uno studio osservazionale, trasversale per la valutazione della siero-prevalenza 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, al *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 federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'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 e 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 ArtroProtesi: 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 di Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), società scientifiche e fabbricanti. 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 (ASSOBIMEDICA), dei pazienti (ANMAR). Obiettivo del Registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Per ovviare alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate e la raccolta è su base volontaria, è stato scelto di organizzare la raccolta dati utilizzando informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un *minimum data set* di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Risulterà cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione di una norma che renda obbligatoria la notifica degli interventi al Registro. 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); sono state progressivamente incluse nel network per la raccolta dati sull'anca altre dieci Regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia autonoma di Bolzano, Provincia autonoma di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) 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.

Per quanto riguarda la raccolta dati sul ginocchio, sono state coinvolte nello studio le tre Regioni che già possiedono un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) e la Provincia autonoma di Bolzano che ha preparato una propria scheda di raccolta dati. È stato inoltre costituito il gruppo di lavoro per la definizione della scheda di raccolta dati aggiuntiva alla SDO.

È stato inoltre avviato uno studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario HOOS per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Resoconto attività 2010

In collaborazione con il SIDBAE è stato realizzato un applicativo web per la raccolta dei dati aggiuntivi alle SDO che è stato utilizzato attivamente dalle Regioni Toscana, Lazio, Basilicata, Sicilia. Le altre Regioni hanno provveduto ad implementare la raccolta dati sviluppando sistemi informativi propri. Sono state svolte giornate informative per i referenti degli ospedali partecipanti (Potenza 1/3/2010, Palermo 11/3/2010, Roma 25/3/2010, Firenze 7/7/2010, Trento 12/11/2010). Abruzzo e Calabria si sono candidate per essere arruolate nel corso del 2011. Il 17/11/2010 si è tenuta a Catanzaro una giornata informativa per gli ospedali che verranno inclusi nello studio.

Poiché anche la Spagna sta avviando attività per costituire un registro federativo, il 9/7/2010 il responsabile scientifico è stato invitato a presentare il progetto nell'ambito dell'assemblea del Registro della Catalogna. In collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) del Friuli Venezia Giulia è stato avviato il *record linkage* tra i dati raccolti nel 2009 provenienti dai database dei Registri esistenti (2007, 2008) e il CIVAB e il Repertorio generale dei DM. Sono state rilevate alcune criticità legate alla qualità dei dati (codici identificativi del dispositivo medico impiantato e fabbricante) e all'evoluzione dinamica del repertorio. È stato strutturato il database dei dispositivi medici ortopedici presso l'ISS. È stato avviato lo studio multicentrico per la validazione del questionario HOOS. Il protocollo dello studio è stato presentato al Comitato Etico dell'ISS che ha dato il proprio parere favorevole il 14/3/2010. Il Comitato Scientifico con funzioni di supervisione tecnico-scientifica istituito da parte del Presidente dell'ISS il 28/5/2008 si è riunito il 18/1/2010, 21/6/2010, 29/10/2010. In data 7/5/2010 il Presidente dell'ISS ha istituito il nuovo Comitato Scientifico che ha incluso il rappresentante regionale della Regione Valle d'Aosta. 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 (*Patient Reported Outcomes*, PRO) contribuendo all'organizzazione e conduzione di un corso ECM che si è svolto il 3/5/2010 in ISS. È stato registrato il dominio www.riap.info e sono state avviate le attività per implementare il sito web del Registro nel nuovo dominio. Il 18/3/2010 è stato avviato lo studio per l'implementazione del Registro del ginocchio. È stato costituito il gruppo di lavoro per definire la scheda raccolta dati sul ginocchio che si è riunito il 23/11/2010 e il 15/12/2010. È stato svolto uno studio sul polietilene reticolato, un materiale innovativo in ortopedia, i cui risultati sono stati sottoposti alla rivista *Annali di Igiene*. Una proposta per ampliare la rete di raccolta dati sull'anca, arrivando al 70% di copertura regionale del volume di attività degli ospedali, è stata presentata al Ministero della Salute.

Attività programmata 2011

Attivazione presso l'ISS del database dei DM protesici ortopedici. Verifica della fattibilità in Puglia dell'applicazione sistematica di misure dell'esito basate sulla qualità della vita.

Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e di una giornata di studio a conclusione delle attività svolte per l'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Definizione della scheda di raccolta dati per il ginocchio. Avvio degli accordi di collaborazione con le Regioni Lombardia, Emilia Romagna, Puglia e PA di Bolzano per la sperimentazione della raccolta dati sul ginocchio. Avvio dell'Accordo di collaborazione con l'ASSR del Friuli Venezia Giulia per la conduzione delle attività di *record linkage* con il repertorio generale dei DM per il ginocchio. Conclusione dello studio di validazione del questionario HOOS e avvio dello studio di validazione del questionario KOOS (*Knee and Osteoarthritis Outcome Score*) per l'articolazione del ginocchio. Organizzazione di visite presso i Registri di altri Paesi (Danimarca, Regno Unito). Inclusione nello studio di Abruzzo e Calabria. Aggiornamento del Comitato scientifico per includere i rappresentanti di Abruzzo e Calabria. Nel caso di approvazione della proposta presentata al Ministero della Salute, avvio delle attività per estendere l'arruolamento ad altri ospedali fino ad una copertura regionale di attività di almeno il 70% del volume di attività. Contatti con le regioni non ancora coinvolte per valutare la disponibilità a partecipare allo studio. Avvio dei contatti per realizzare il registro degli interventi di sostituzione protesica della spalla. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese per il capitolo riguardante le malattie muscolo-scheletriche.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la ricerca di base e traslazionale. Questo assunto si basa sul presupposto che nella maggior parte dei casi, osservazioni scientifiche in modelli cellulari *in vitro* hanno bisogno di essere confermate in modelli più vicini all'uomo, come i modelli murini, prima di passare a protocolli sperimentali nell'uomo stesso. Questo approccio consente di valutare nel modo migliore i benefici terapeutici che la sperimentazione si propone e allo stesso tempo di limitarne gli effetti tossici. Sulla base di questo principio, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta come complemento insostituibile nei dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

In particolare, 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. Inoltre, la disponibilità di ceppi di topi immunodeficienti per fattori specifici, definiti *knock-out* (KO), e di topi transgenici, over-esprimenti molecole definite, rappresenta uno strumento insostituibile per lo studio dell'attività di determinati fattori nel contesto di interazioni complesse tra diversi sistemi organici *in vivo*. Infatti, questi ceppi, frutto dell'applicazione delle più avanzate tecniche di ingegneria genetica alla 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. Un altro modello di insostituibile valore per la ricerca traslazionale è rappresentato da topi affetti da una severa immunodeficienza combinata, denominati topi SCID (*Severe Combined ImmunoDeficiency*). La continua ricerca di implementazione di tali modelli ha portato alla generazione di ceppi di topi ancora più immunodeficienti denominati NSG (Ishikawa, *et al.*, *Nature Biotech.* 25:1315,2007; Chiarle, *et al.*, *Nat Med*, 14:676-80,2008). Questo modello consente il trapianto di tessuti e cellule primarie umane, fornendo l'opportunità di creare xenochimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi

di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Inoltre, questi modelli xenochimerici offrono la possibilità di ricostituire, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, 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 in 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'oncologia sperimentale all'AIDS, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Questa struttura ha infatti caratteristiche di contenimento che offrono la possibilità di realizzare sperimentazioni in modelli chimerici uomo/topo anche con 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 BCN, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione è stato debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Un ambiente altrettanto contenuto caratterizza gli stabulari ospitanti topi KO e transgenici, dotati anch'essi di sistemi di barriera microbiologica. Anche gli operatori di questa parte della struttura sono stati debitamente formati e sono in grado di consentire il mantenimento e l'allevamento di colonie di topi altamente suscettibili ad infezioni in un ambiente barriera. Le colonie ospitate sono allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questa eccellenza consente l'utilizzo di topi KO e transgenici in molti progetti di ricerca transazionale, rappresentando uno strumento molte volte unico, a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati, non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS.

Nel recente passato, topi SCID sono stati utilizzati in studi finalizzati a:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali;
- valutare la capacità di cellule dendritiche (*Dendritic Cell*, 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 Epstein-Barr (EBV) e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici;
- valutare l'efficacia di vaccini basati su DC umane e specifici per antigeni di 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 sono state anche utilizzate per progetti nel campo delle neuroscienze.

Diversi ceppi di topi KO e transgenici sono stati utilizzati nei seguenti studi:

- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) endogeno nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB (*bagg albino laboratory-bred*) 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-I (IFNAR-I KO);

- valutazione del ruolo di IFN-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-I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e IFNAR-I KO;
- 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 BCG (Bacillo Calmette-Guerin).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2010

Nel corso dell'anno 2010 è stata svolta l'attività di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici, ospitate negli stabulari in oggetto (IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO, IFNAR-I KO, HER-2/Neu, OT-I, OT-II). Grazie alla disponibilità di queste colonie e alla possibilità di mantenimento di topi SCID, sono stati svolti i seguenti progetti di ricerca (molti di essi rappresentano una prosecuzione della ricerca già in corso):

- 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;
 - 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 idiotipica VK3-20 di linfomi a cellule B (parte dello studio è integrante il dossier per l'approvazione di uno studio clinico).
- Progetti afferenti a topi transgenici e KO:
 - analisi del ruolo di IFN-I nel controllo dell'*uptake* di antigeni tumorali in sottopopolazioni di 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 (5-aza-2'-deoxycytidine (5AzadC);
- 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 Cattolica di 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 DC e del sistema IFN-I nell'attività antitumorale del chemioterapico ciclofosfamide.
- ruolo delle DC nel modello allergenico con CupA-1.

Attività programmata 2011

Per il 2011 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 e di linee cellulari di carcinoma del colon-retto; questo progetto partirà in seguito ad un accordo di collaborazione con l'Università di Torino, che già da tempo lavora con questo ceppo di topi (Chiarle R, *et al.*; *Nat Med*; 2008;14:676-80).
- topi MT/ret-tg, transgenici per l'oncogene umano ret fuso al *promoter-enhancer* del gene della metallotionina (MT) murina; tale ceppo, la cui colonia verrà allestita nello stabulario per topi transgenici dell'ISS grazie alla collaborazione con il laboratorio *Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germania*, rappresenta un modello particolarmente adatto allo studio del melanoma cutaneo maligno umano (Kato, *et al. Oncogene*. 1998;17:1885-8).

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 sin sistema informativo che consenta l'integrazione dei dati gestiti dalle biobanche operanti in Italia. Tale sistema consentirà 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 "demilitarizzate" o 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 *Advanced Tissue Management (ATIM)*, 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 2010

Nel 2008 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, MDS e 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.

Nel 2010 è continuato lo sviluppo di nuovi MDS e la loro integrazione nonché le relative codifiche (CSV, XML); è terminata la messa a punto delle procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (*Extract, Transform, Load – ETL*). Dal punto di vista del database relazionale sono state ottimizzate le procedure di interrogazione riducendo sostanzialmente i tempi di accesso ai dati.

Attività programmata 2011

Nel corso del 2011 verranno sottoposte a verifica le procedure di sicurezza per l'accesso ai dati. Verrà sviluppato un prototipo finalizzato alla tracciabilità dei campioni utilizzati nell'ambito della ricerca. Si stanno analizzando delle metodologie per la valutazione indiretta delle biobanche attraverso l'analisi di pubblicazioni di ricerche su riviste scientifiche che hanno utilizzato i campioni.

Si stanno valutando le funzionalità di alcuni *Laboratory Information Management System* (LIMS) per integrarli nel processo di integrazione con il sistema centrale.

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 di farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

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 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 metalloproteasi 2 (MMP-2) e di fattori angiogenici, quali il *Basic fibroblast growth factor* (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 stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia *debulking*.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof-of-concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia.

Tali studi, utilizzando una classe di farmaci che hanno come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2010

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 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 2011

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 sia *in vitro*, mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, che *in vivo*, utilizzando un modello murino transgenico per le oncoproteine E6 ed E7 del papilloma virus umano, nel quale la somministrazione di estrogeni conduce allo sviluppo di lesioni CIN con caratteristiche e modalità di progressione molto simili alle lesioni umane. Nel corso dell'anno, proseguiranno gli studi volti ad identificare i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di HIV-PI 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 (“transfiletico”) 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* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (vedi *Journal of Experimental Medicine* 2005;202:597,) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 2005;5; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2010

Le ricerche sono proseguite per caratterizzare i meccanismi immunologici alla base della potente protezione esercitata da questo vaccino in modelli animali di candidosi criptococchi e aspergillosi.

Sono state anche valutate le risposte innate al polisaccaride vaccinale in soggetti umani sani, nonché la protezione indotta negli stessi modelli da anticorpi anti-beta glucano.

Attività programmata 2011

La ricerca continua in collaborazione con ricercatori della ditta Novartis, Siena, e ricercatori dell'*Albert Einstein College*, New York, USA.

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 Mattoni-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: ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome); SICI-GISE 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 229/99). 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 2010

Nel corso del 2010 è stato costruito il sito <http://www.outcomeresearch.it/> cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari e che riguardano, tra i vari indicatori di esito proposti, anche lo studio e la produzione di indicatori di esito in campo cardiovascolare.

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. È stato costruito il sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx> per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma.

Sono state 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, sono state portate a termine tutte le analisi dati relative ai singoli studi clinici per la descrizione delle popolazioni in studio, studiati e descritti i modelli di predizione secondo gli *end-point* specifici di ciascuno studio e secondo gli obiettivi del programma PROGRESSI. I risultati finali sono in fase di pubblicazione come supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

È stato avviato lo studio OBSERVANT – Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI per il trattamento della Stenosi Aortica. Sono state organizzate diverse riunioni del gruppo di lavoro tecnico e riunioni plenarie delle cardiologie e cardiocirurgie italiane operanti nel settore. È stato redatto il Protocollo definitivo, stabilito il data set, prodotti tutti i documenti necessari all'avvio dello studio (tracciato scheda, moduli di adesione delle strutture, consenso informato per i pazienti, ecc.) e iniziato l'arruolamento delle strutture.

È stato costruito il sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio.

Attività programmata 2011

Proseguirà l'attività sistematica di valutazione di indicatori di esito nell'area cardiocirurgica prevista nel programma PROGRESSI. In particolare su SDO nazionali relative agli anni 2007 e 2008, insieme ai 20 indicatori previsti dal programma, 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.

Il sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx>, inserito come pagina del sito <http://www.outcomeresearch.it/> avrà la funzione di consentire scambio di informazioni tra gli utenti e rappresenterà il mezzo principale con il quale verranno diffuse informazioni, risultati e documenti scientifici sull'argomento.

Nel 2011 verrà completato l'arruolamento dei Centri di Cardiologia interventistica e Cardiocirurgia previsto nello studio OBSERVANT "Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI per il trattamento della Stenosi Aortica"; anche la raccolta dati dovrebbe volgere al termine, anche se per alcune strutture è previsto protrarsi ai primi mesi del 2012. Una periodica analisi dei dati permetterà di tenere sotto controllo l'andamento dello studio. 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 di questa attività avverrà nel primo semestre del 2011.

Il sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio verrà ulteriormente arricchito di documenti e primi risultati dello studio.

Verranno tenute riunioni a livello centrale e nelle singole Regioni per fare periodicamente il punto della situazione, regolare la partecipazione allo studio delle singole strutture e il livello di completezza delle informazioni raccolte.

Nei primi mesi dell'anno verrà ufficialmente avviata la collaborazione scientifica con il NICE-UK mirata alla condivisione delle esperienze in questo settore e al confronto dei risultati ottenuti in diversi setting e approcci metodologici.

Verrà infine valutata la possibilità di una collaborazione tra OBSERVANT e lo studio PARTNER-USA che al momento rappresenta l'unico RCT in conduzione, potenzialmente in grado di definire l'efficacia teorica della procedura TAVI in confronto alla procedura AVR nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa.

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 strategico operativo: "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:

- Definizione delle informazioni da raccogliere e definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- 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;
- Sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- Sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- Implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 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 allogenico 2000-08
- Pazienti adulti trapianto allogenico 2000-08
- Pazienti pediatrici trapianto allogenico 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 *Collaborative Transplant Study* (CTS) ed è prevista il completamento dell'implementazione della funzione relativa alla gestione del follow-up dei trapianti da donatore neoplastico.

Attività programmata 2011

Nel corso dell'anno 2011 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 2000-09
- Pazienti adulti trapianto di cuore da donatore cadavere anni 2000-09
- Pazienti adulti trapianto di fegato da donatore cadavere anni 2000-09
- Pazienti adulti trapianto di polmone da donatore cadavere anni 2000-09
- Pazienti adulti trapianto di intestino da donatore cadavere anni 2000-09
- Pazienti adulti trapianto allogenico 2000-09
- Pazienti adulti trapianto allogenico 2000-09
- Pazienti pediatrici trapianto allogenico 2000-09

Per quanto riguarda i Programmi relativi al rene e al fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier).
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS - *Collaborative Transplant Study* ed è prevista il completamento 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 2015.

In Italia, il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc) 2003-2007, 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 PNEMRc 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 (R0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere <5%.

Le strategie previste includevano, quindi, il raggiungimento e mantenimento, a livello nazionale e regionale, di coperture vaccinali per due dosi di vaccino MPR (morbillo, pertosse, rosolia) >95% e strategie mirate per l'eliminazione della rosolia congenita con azioni rivolte alle donne in età fertile o in gravidanza. Il Piano prevedeva inoltre il miglioramento della sorveglianza del morbillo (incluso un maggior ricorso alla conferma di laboratorio dei casi) e l'introduzione della sorveglianza della rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

Nonostante siano stati raggiunti alcuni degli obiettivi del Piano come il miglioramento della sorveglianza del morbillo e della rosolia congenita, un'indagine condotta nel 2009 per valutare lo stato di avanzamento del Piano nelle Regioni/Province autonome e ASL italiane ha evidenziato che le coperture vaccinali per MPR sono ancora inferiori al 95% e infatti continuano a verificarsi epidemie di morbillo e casi di rosolia congenita. L'indagine ha evidenziato inoltre 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.

È quindi indispensabile continuare l'attività di monitoraggio sia delle attività di vaccinazione sia dell'incidenza delle malattie in questione.

Resoconto attività 2010

Durante il 2010 è continuata la sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita. Questa ha rilevato numerosi focolai epidemici di morbillo in varie Regioni italiane tra cui in particolare il Piemonte, il Veneto, la Lombardia e la Provincia autonoma di Trento e casi di rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

La maggior parte dei casi di morbillo si è verificata in adolescenti e giovani adulti non vaccinati con un'età mediana di 18 anni. Sono state riportate numerose complicanze e ricoveri confermando che il morbillo è una malattia grave specialmente negli adulti.

Le informazioni rilevate dalla sorveglianza e dall'indagine condotta nel 2009 sono state utilizzate per la stesura di un nuovo Piano che posticipa la data prevista per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita al 2015 in linea con l'obiettivo della regione europea della WHO. Il nuovo Piano focalizza l'attenzione soprattutto sul raggiungimento di CV adeguate negli adolescenti utilizzando le occasioni opportune di qualunque tipo e, in particolare, altre

vaccinazioni (es. richiamo anti difterite-tetano-pertosse, vaccinazioni per i viaggiatori), certificazioni (iscrizione a campi estivi, iscrizione a società sportive, altre certificazioni), ricoveri, altre visite mediche dal pediatra/medico di base, per vaccinare con la seconda dose di MPR.

Il Piano prevede, inoltre, strategie per informare e formare sia gli operatori sanitari (in particolare gli MMG e i ginecologi) sia le donne sulla prevenzione della rosolia congenita, sui rischi della rosolia in gravidanza, sui benefici e rischi della vaccinazione MPR, sulle false controindicazioni alla vaccinazione e sulla sicurezza della vaccinazione nel *post partum*. Il Piano sottolinea l'importanza di utilizzare tutte le occasioni opportune per verificare la situazione immunitaria delle donne, prima e durante l'età fertile, e offrire attivamente la vaccinazione alle donne suscettibili o indirizzarle ai servizi vaccinali.

Durante l'aggiornamento del Piano di eliminazione sono state anche riviste le schede di sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita per adeguarle alle nuove definizioni di caso della Comunità Europea.

Inoltre, i risultati dell'indagine condotta nel 2009 sono stati pubblicati in un Rapporto ISTISAN (<http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2464&lang=1&tipo=5&anno=2010>) che è stato inviato a tutti i referenti regionali e di ASL per il morbillo e la rosolia.

Attività programmata 2011

Nel 2011 verranno proseguite le attività di sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e rosolia congenita già avviate. Inoltre, con l'approvazione del nuovo Piano sarà compito dell'ISS collaborare con il Ministero, le Regioni e le ASL alla messa in atto delle strategie delineate nel Piano stesso e valutare periodicamente il raggiungimento degli obiettivi. La valutazione dell'attuazione del Piano di Eliminazione del morbillo prevede infatti il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l'analisi periodica dei risultati dell'attività vaccinale mediante la rilevazione epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale, e l'eventuale ridefinizione degli obiettivi e messa in atto di misure correttive, se necessario.

Poiché il nuovo Piano prevede anche l'eliminazione della rosolia postnatale sarà necessario migliorarne la sorveglianza cercando di ridurre la sottotifica e aumentare il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione istituzionale

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato dal Dipartimento SPVSA) 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 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 dall'EFSA (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione dell'esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia europea per l'Ambiente e la Salute.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Obiettivi

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, hanno indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

Resoconto attività 2010

È stata supervisionata e finalizzata la traduzione in inglese del documento "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" scaricabile dall'area tematica dell'ISS dedicata agli IE (<http://www.iss.it/binary/inte/cont/CNBB.pdf>) pubblicato dal CNBBSV e preparato da un gruppo di lavoro coordinato dal Dipartimento SPVSA e con la partecipazione di altri esperti ISS. Il documento è stato diffuso alla rete di collaborazioni internazionali.

Personale del Dipartimento SPVSA ha partecipato, con nomina EFSA, alla valutazione tossicologica del bisfenolo A: il nostro contributo ha permesso di evidenziare come le numerose incertezze identificate dal mondo scientifico meritassero un'attenta considerazione. La

valutazione dell'EFSA ha finalmente portato la Commissione Europea ad un atteggiamento di precauzione verso l'uso di questo IE nei materiali a contatto con gli alimenti per l'infanzia.

Le attività dell'ISS nel campo degli IE sono state presentate da personale del Dipartimento al *Meeting with Member States on activities under the Community Strategy for Endocrine Disruptors* (organizzato da *DG Environment*): per la prima volta l'attività sugli IE dell'ISS e italiana ha avuto il risalto che merita, figurando tra i Paesi membri con l'attività più articolata.

È proseguito l'aggiornamento delle aree tematiche IE (<http://www.iss.it/inte>) e PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>) come strumento di disseminazione e collaborazione, comprendente EDID, la base di dati dedicata alle interazioni fra contaminanti e nutrienti. L'area tematica dello studio multicentrico 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.

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 sono stati sviluppati i concetti di “nuove zoonosi”, associate al trasferimento di contaminanti attraverso gli alimenti di origine animale (Frazzoli C, Mantovani A. *Toxicants Exposures as Novel Zoonoses: Reflections on Sustainable Development, Food Safety and Veterinary Public Health. Zoonoses Public Health.* 2010) e di *diagnostic risk assessment* finalizzato a valutare se vi sono situazioni che richiedono misure di gestione del rischio in occasioni di esposizioni critiche (Frazzoli C, Orisakwe OE, Dragone R, Mantovani A. *Diagnostic health risk assessment of electronic waste on the general population in developing countries' scenarios. Environ Impact Ass Rev.* 2010).

Attività programmata 2011

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 CNBBSV, le attività previste in ISS, nell'anno 2011, 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 2010 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 nell'ambito di una valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare; il coinvolgimento del mondo clinico; la messa a punto di *biomarker*; la comunicazione del rischio.

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

ARTICOLI DI RIVISTA

Adduci A, Piscopo P, Crestini A, Ferrante A, Popoli P, Vanacore N, Confaloni A. Altered stress oxidative profile in cortex of mice fed by a BCAA diet [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):182-3.

Adriani W, Boyer F, Leo D, Canese R, Podo F, Perrone Capano C, Dreyer JL, Laviola G. Social withdrawal and gambling-like profile after lentiviral manipulation of DAT expression in the rat accumbens. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2010;13(10):1329-42.

Adriani W, Zoratto F, Romano E, Laviola G. Cognitive impulsivity in animal models: role of response time and reinforcing rate in delay intolerance with two-choice operant tasks. *Neuropharmacology*. 2010;58(4-5):694-701.

Agostinelli E, Molinari A, Calcabrini A, Arancia G. Aminossidasi purificata dal siero bovino e poliamine inducono citotossicità su cellule tumorali umane: un nuovo approccio nella terapia antineoplastica. 23. Convegno annuale dell'Associazione italiana di colture cellulari. *Nanotecnologie e veicolazione di farmaci. Abstract*. 2010.

Agrimi U, Di Bari MA, Vaccari G, Nonno R. The zoonotic potential of animal TSEs: evidences from classical strain typing in rodents [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):110.

Airapetian A, Akapov N, Akapov Z, Amarian M, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Nuclear-mass dependence of azimuthal beam-helicity and beam-charge asymmetries in deeply virtual Compton scattering. *Physical review. C* 2010;81(3):035202(10).

Airapetian A, Akapov N, Akapov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Effects of transversity in deep-inelastic scattering by polarized protons. *Physics letters. B* 2010;693:11-6.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avetissian A, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Single-spin azimuthal asymmetry in exclusive electroproduction of p + mesons on transversely polarized protons. *Physics letters. B* 2010;682:345-50.

Ait-Belghiti F, El Omeiri N, Gueguen J, Rachas A, Gastellu-Etchegorry M, Declich S, Dente MG, Barboza P. The progressive expansion of the Novel A (H1N1) v epidemic in the EpiSouth region (Mediterranean and Balkans) [abstract]. *International journal of infectious diseases*. 2010;14(1 Suppl):e100.

Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and brain inflammation: effects on microglial functions. *Pharmaceuticals*. 2010;3(6):1949-64.

Ajmone-Cat MA, Cacci E, Ragazzoni Y, Minghetti L, Biagioni S. Pro-gliogenic effect of IL-1a in the differentiation of embryonic neural precursor cells in vitro. *Journal of neurochemistry* 2010;113(4):1060-72.

Akiba S, Tokonami S, Bochicchio F, McLaughlin JP, Tommasino L, Harley N. Thoron: its metrology, health effects and implications for radon epidemiology: a summary of roundtable discussions. *Radiation protection dosimetry*. 2010;141(4):477-81.

Albanesi A, Crestini A, Albani D, Piscopo P, Batelli S, Sbriccoli M, Forloni G, Confaloni A. Characterization of a novel PSEN2 transgenic murine model for Alzheimer's disease [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):183-4.

Alessandri G, Vecchione M, Fagnani C, Bentler PM, Barbaranelli C, Medda E, Nisticò L, Stazi MA, Caprara GV. Much more than model fitting? Evidence for the heritability of method effect associated

with positively worded items of the life orientation test revised. *Structural equation modeling*. 2010;17:642-52.

Alimonti A, di Domenico A, Testai E, ed. Environmental issues of health concern. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):225-329.

Alleva E. Behavioural genetics of Italians? [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):109.

Alloni D, Campa A, Belli M, Esposito G, Facchetti A, Friedland W, Liotta M, Mariotti L, Paretzke H, Ottolenghi A. A Monte Carlo study of the radiation quality dependence of DNA fragmentation spectra. *Radiation research*. 2010;173(3):263-71.

Almeida A, Pozio E, Cacciò SM. Genotyping of *Giardia duodenalis* cysts by new real-time PCR assays: detection of mixed infections in human samples. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(6):1895-901.

Aloisi F, Serafini B, Magliozzi R, Howell OW, Reynolds R. Detection of Epstein-Barr virus and B-cell follicles in the multiple sclerosis brain: what you find depends on how and where you look [letter]. *Brain*. 2010;133(Pt 12):e157.

Aloisi F. Pathways leading to multiple sclerosis in the search for better treatments. *Projects magazine*. 2010;18:86-8.

Ammendolia MG, Bertuccini L, Iosi F, Minelli F, Berlutti F, Valenti P, Superti F. Bovine lactoferrin interacts with cable pili of *Burkholderia cenocepacia*. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2010;23(3):531-42.

Ancona C, Ascoli V, Benedetti M, Bianchi F, Bruno C, Comba P, Fano V, Fazzo L, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Minichilli F, Mitis F, Pasetto R, Pirastu R, Vanacore N, Zona A. SENTIERI. Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: valutazione della evidenza epidemiologica. Risultati della valutazione. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 3):21-6.

Andreotti M, Pirillo MF, Guidotti G, Ceffa S, Paturzo G, Germano P, Luhanga R, Chimwaza D, Mancini MG, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Correlation between HIV-1 viral load quantification in plasma, dried blood spots, and dried plasma spots using the roche COBAS Taqman assay. *Journal of clinical virology*. 2010;47(1):4-7.

Anniballi F, Auricchio B, Delibato E, Bano L, Drigo I, De Medici D. Duplex PCR assay as a useful tool for laboratory diagnosis of animal botulism [abstract]. *Journal of biotechnology*. 2010;150 Suppl:S130-S131.

Anselmi A, Damiani G, Federico B, Bianchi CBNV, Ronconi A, Iodice I, Navarra P, Da Cas R, Raschetti R, Ricciardi W. Impatto delle politiche regolatorie locali e nazionali sul consumo degli inibitori di pompa protonica in Italia, 2001-2007 [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, 1 Suppl):194.

Arcieri R, Panei P, Mattei A, Bugarini M, Vella S. Il Registro italiano dell'ADHD: 2 anni di sorveglianza attiva [abstract]. *Giornale italiano di psicopatologia*. 2010;16(S1):99-100.

Argentieri AG, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, De Leo R, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Marra M, Musico P, Santavenere F, Torrioli S. A multichannel compact readout system for single photon detection: design and performances. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2010;617:348-50.

- Aristodemo S, Menichini I, Pupella S, Grazzini G. Presentazione dei requisiti generali per le attività trasfusionali [proceedings]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s4-s5.
- Arpino C, Sinibaldi-Vallebona P, Gaudi S, Rezza G. Polyomaviruses and autism: more than simple association? [letter]. *Journal of neurovirology*. 2010;16(4):330-1.
- Artegianni B, Labbaye C, Sferra A, Quaranta MT, Torrieri P, Macchia G, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. The interaction with HMG20a/b proteins suggests a potential role for β -dystrobrevin in neuronal differentiation. *Journal of biological chemistry*. 2010;285(32):24740-50.
- Attard Barbini D, Generali T, Girolimetti S, Dommarco R. Validation of a method for the determination of pesticides residues in olive oil by GC/MS. *Rivista italiana delle sostanze grasse*. 2010;87(Ott-Dic):250-7.
- Attias L, Cresti R. Exposure assessment and risk characterisation for consumers associated to the use of electrical diffuser for insecticides. *International journal of environment and health*. 2010;4(4):369-79.
- Attorri L, Di Biase A, Di Benedetto R, Rigato P, Di Virgilio A, Salvati S. Micronutrient-enriched rapeseed oils reduce cardiovascular disease risk factors in rats fed a high-fat diet. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):422-8.
- Aureli P, Fiore A, Scalfaro C, Casale M, Franciosa G. National survey outcomes on commercial probiotic food supplements in Italy. *International journal of food microbiology*. 2010;137(2-3):265-73.
- Baglio G, Geraci S. Politiche efficaci per contrastare la tubercolosi negli immigrati: le raccomandazioni degli esperti. *SaluteInternazionale.info*. 2010;(Mar).
- Baglio G, Saunders C, Spinelli A, Osborn J. Utilisation of hospital services in Italy: a comparative analysis of immigrant and Italian citizens. *Journal of immigrant and minority health*. 2010;12(4):598-609.
- Baglio G. Diabete mellito: la parola agli screening. *SaluteInternazionale.info*. 2010;(Lug).
- Baiocchi M, Biffoni M, Ricci Vitiani L, Pilozi E, De Maria MR. New models for cancer research: human cancer stem cell xenografts. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(4):380-4.
- Baldi A, De Luca A, Cristofori M, Carrozzi G, Biscaglia L, Contoli B, Perra A, Dittami A. PASSI d'Argento: i risultati della prima indagine multiregionale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(05):i-iii.
- Baldinelli F, Scavia G, Nonno R, Vaccari G, Ciaravino G, Sala M, de Koeijer AA, Agrimi U, Hagens TJ. Scrapie control in Italy: which selective breeding strategies will work? [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):165.
- Balducci MT, Fortunato F, Prato R, Tozzi AE. La promozione di un'indagine epidemiologica in una popolazione di giovani attraverso l'utilizzo di nuovi canali di comunicazione: facebook. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(10):iii-iv.
- Balduzzi M, Saporita O, Matteucci A, Paradisi S. Modulation of the bystander effects induced by soluble factors in HaCaT cells by different exposure strategies. *Radiation research*. 2010;173(6):779-88.
- Barbaro MC, Salinetti S. Seminario per le scuole. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14 maggio 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(06):15-7.
- Barbaro MC. Laboratorio di scrittura scientifica: strumenti e tecniche per pubblicare efficacemente. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(02):15-7.

- Barbati S, Piscopo P, Romano E, Di Fava R, Laviola G, Confaloni A. Interactive effects of 17 β -estradiol and reelin on Alzheimer's related genes expression [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):185-6.
- Barbetta A, Rizzitelli G, Bedini R, Pecci R, Dentini M. Porous gelatin hydrogels by gas-in-liquid foam templating. *Soft matter*. 2010;6(8):1785-92.
- Barbina D, Bonciani M, Guerrera D, Mazzaccara A. Rafforzare le competenze per la progettazione in promozione della salute. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(07-08):16-8.
- Barillari G, Franzese O, Iovane A, Ensoli B. Spindle cells from acquired immune deficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma lesions express telomerase activity directly relating to the RNA levels of fibroblast growth factor-2 [letter]. *International journal of cancer*. 2010;127(10):2487-9.
- Barillari G, Iovane A, Bonuglia M, Albonici L, Garofano P, Di Campi E, Falchi M, Condò I, Manzari V, Ensoli B. Fibroblast growth factor-2 transiently activates the p53 oncosuppressor protein in human primary vascular smooth muscle cells: implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):400-6.
- Baylis SA, Chudy M, Blümel J, Pisani G, Candotti D, José M, Heath AB. Collaborative study to establish a replacement World Health Organization International Standard for parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. *Vox sanguinis*. 2010;98(3 Pt 2):441-6.
- Beccaloni E, Vanni F, Giovannangeli S, Beccaloni M, Carere M. Agricultural soils potentially contaminated: risk assessment procedure case studies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):303-8.
- Bedini R, Manzon L, Fratto G, Pecci R. Microhardness and morphological changes induced by Nd:Yag laser on dental enamel: an in vitro study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):168-72.
- Belli M, Ottolenghi A, Weiss W. The European strategy on low dose risk research and the role of radiation quality according to the Recommendations of the "ad hoc" High Level and Expert Group (HLEG). *Radiation and environmental biophysics*. 2010;49(3):463-8.
- Belli M, Salomaa S, Ottolenghi A. Melodi - the "Multidisciplinary European Low Dose Initiative". *Radiation protection dosimetry*. 2010.
- Belloni V, Dessi-Fulgheri F, Zaccaroni M, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Santochirico M, Alleva E, Santucci D. Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CDI mice. *Toxicology*. 2010;279(1-3):19-26.
- Benedetti M, Cristini G, Gallo S, Tessari R, Simonato L, Comba P. No evidence of increased risk of soft tissue sarcomas in the neighborhood of a steel foundry in Verona. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):360-5.
- Benigni R, Bossa C, Giuliani A, Tcheremenskaia O. In vitro/in vivo relationships in the light of ToxCast phase I. *Altex*. 2010;27(Special Issue):269-74.
- Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Rossi C, Ciccia M, Creti R, Gambini L, Mariani S, Papa I, Tridapalli E, Vagnarelli F, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B Streptococcus early-onset disease in Emilia Romagna review after introduction of a screening based approach. *Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(2):115-21.
- Bernardi S, Scaldaferrì N, Vanacore N, Trebbastoni A, Francia A, D'Amico A, Prencipe M. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic disorders*. 2010;12(1):16-21.
- Bernasconi D, Tavošchi L, Regine V, Raimondo M, Gama D, Sulgencio L, Almaviva M, Galli C, Ensoli B, Suligoi B, Sukati H, Buttò S. Identification of recent HIV infections and of factors associated with

virus acquisition among pregnant women in 2004 and 2006 in Swaziland. *Journal of clinical virology*. 2010;48(3):180-3.

Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Petrucci F, Prastaro A, Niembro S, Shafir A, Vallribera A. Perfluoro-tagged phosphine-free palladium nanoparticles supported on silica gel: application to alkynylation of aryl halides, Suzuki–Miyaura cross-coupling, and Heck reactions under aerobic conditions. *Green chemistry*. 2010;12(1):150-8.

Berry A, Alleva E. Preference for novel food in a familiar versus unfamiliar context: a pilot study on C57BL/6J mice. *Rendiconti lincei*. 2010;21:233-7.

Berry A, Aloe L, Rossi S, Bonsignore LT, Capone F, Alleva E, Cirulli F. Conjunctivally-administered NGF antibody reduces pain sensitivity and anxiety-like behavioral responses in aged female mice. *Behavioural brain research*. 2010;210(2):284-7.

Berry A, Carnevale D, Giorgio M, Pelicci PG, De Kloet ER, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Greater resistance to inflammation at adulthood could contribute to extended life span of p66(Shc^{-/-} mice). *Experimental gerontology*. 2010;45(5):343-50.

Bertini A, Poirel L, Mugnier PD, Villa L, Nordmann P, Carattoli A. Characterization and PCR-based replicon typing of resistance plasmids in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4168-77.

Bertini L, Proietti S, Caporale C, Mondello F, Cassone A, Caruso C. Therapeutic potential of plant bioactive molecules [abstract]. *Journal of biotechnology*. 2010;150(Suppl):S463.

Bertuola F, Morando C, Menniti Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, Da Dalt L. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood. A case-control study in Italy. *Drug safety*. 2010;33(1):65-72.

Biancosino B, Picardi A, Marmai L, Biondi M, Grassi L. Factor structure of the brief psychiatric rating scale in unipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2010;124(3):329-34.

Binda C, Valente S, Romanenghi M, Pilotto S, Cirilli R, Karytinis A, Ciossani G, Botrugno OA, Forneris F, Tardugno M, Edmondson DE, Minucci S, Mattevi A, Mai A. Biochemical, structural, and biological evaluation of tranlycypromine derivatives as inhibitors of histone demethylases LSD1 and LSD2. *Journal of the American Chemical Society*. 2010;132(19):6827-33.

Binkin N, Fontana G, Lamberti A, Cattaneo C, Baglio G, Perra A, Spinelli A. A national survey of the prevalence of childhood overweight and obesity in Italy. *Obesity reviews*. 2010;11(1):2-10.

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*. 2010;55(5):479-88.

Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Campagna nazionale di biomonitoraggio dell'esposizione ai metalli: il progetto PROBE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(05):3-6.

Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Italian network for the human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):259-65.

Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Uncertainty evaluation in the analysis of biological samples by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. Part A: measurements of Be, Cd, Hg, Ir, Pb, Pd, Pt, Rh, Sb, U, Tl and W in human serum. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2010;24(16):2363-9.

- Boccolini D, Di Luca M, Toma L, Thiéry I, Severini C, Landier A, Le Goff G, Massa AA, Mancini Barbieri F, Fontenille D, Bourgouin C, Romi R. Assessment of the malariogenic potential of Maremma Region, a past hyper-endemic malaria area of Central Italy, and of the vectorial capacity of *Anopheles labranchiae* [abstract]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):161.
- Bocedi A, Kutayba FD, Fabrini R, Federici G, Gradoni L, Pedersen JZ, Ricci G. Trypanothione efficiently intercepts nitric oxide as a harmless iron complex in trypanosomatid parasites. *FASEB journal*. 2010;24(4):1035-42.
- Bocquet JP, Moricciani D, Bellini V, Beretta M, Casano L, D'Angelo A, et al, Ghio F. Limits on light-speed anisotropies from Compton scattering of high-energy electrons. *Physical review letters*. 2010;104(24):241601(5).
- Bombelli C, Stringaro A, Borocci S, Bozzuto G, Colone M, Giansanti L, Sgambato R, Toccaceli L, Mancini G, Molinari A. Efficiency of liposomes in the delivery of a photosensitizer controlled by the stereochemistry of a gemini surfactant component. *Molecular pharmaceutics*. 2010;7(1):130-1137.
- Bonadonna L, Briancesco R, Delicato A, Della Libera S, Paradiso R, Semproni M. Premio Pianeta Acqua per il progetto sul riutilizzo di acqua da fonti non convenzionali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(12):7-9.
- Bonadonna L, Nusca A. Spore di *Clostridium perfringens* in fanghi di risulta e matrici ambientali analoghe: metodologie di analisi. *Notiziario dei metodi analitici*. 2010;1:2-16.
- Bonadonna L, Semproni M. An innovative coastal protection system: Quality characteristics and reuse options of drained sea water derived from its operation. *Desalination and water treatment*. 2010;13:275-81.
- Bonci D. MicroRNA-21 as therapeutic target in cancer and cardiovascular disease. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*. 2010;5(3):156-61.
- Bongiorno G, Gramiccia M, Morosetti G, Maroli MN, Gradoni L. Geomorphology omorphology and environmental factors associated with recent sand flies spread in northern Italian regions. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):162.
- Borriello A, Balbi A, Iannucci C, Recchioni P, Vincenzoni P, Mirabella F. Studio di efficacia nella pratica di un intervento di riabilitazione delle funzioni cognitive in soggetti psicotici. *Rivista di psichiatria*. 2010;45(5):326-33.
- Borselli D, Ragimbeau J, Orlando L, Cappello P, Capello M, Bernabei P, Ambrogio C, Chiarle R, Marsili G, Battistini A, Giovarelli M, Pellegrini S, Novelli F. Expression of IFN γ R2 mutated in a dileucine internalization motif reinstates IFN γ signaling and apoptosis in human T lymphocytes. *Immunology letters*. 2010;134(1):17-25.
- Bortolin E, Boniglia C, Della Monaca S, Gargiulo R, Onori S, Fattibene P. Is dust a suitable material for retrospective personal dosimetry? *Radiation measurements*. 2010;45(3-6):753-5.
- Boubidi S, Gassen I, Khechache Y, Lamali K, Tchicha B, Brengues C, Menegon M, Severini C, Fontenille D, Harrat Z. Plasmodium falciparum Malaria, Southern Algeria, 2007. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(2):301-3.
- Bouvier AM, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Damhuis RAM, Coebergh JW, Crocetti E, Crosignani P, Gafa L, Launoy G, Martinez-Garcia C, Plesko I, Pompe-Kirn V, Rachtan J, Velten M, Vercelli M, Zwierko M, Estève J, Faivre J. What reasons lie behind long-term survival differences for gastric cancer within Europe? *European journal of cancer*. 2010;46(6):1086-92.

- Bozdagi O, Takeshi S, Papapetrou D, Wang X, Dickstein DL, Takahashi N, Kajiwara Y, Yang M, Katz AM, Scattoni ML, Harris MJ, Saxena R, Silvean JL, Crawley JN, Zhou Q, Hof PR, Buxbaum JD. Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. *Molecular autism*. 2010;1(1):15.
- Bozzuto G, Colone M, Toccaceli L, Stringaro A, Molinari A. Tea tree oil might combat melanoma [letter]. *Planta medica*. 2010;76:1-3.
- Bozzuto G, Ruggieri P, Molinari A. Molecular aspects of tumor cell migration and invasion. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):66-80.
- Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Carnevale D, Ajmone-Cat MA, Pezzola A, Potenza RL, Morgese MG, Cassano T, Minghetti L, Popoli P, Alleva E. Striatal 6-OHDA lesion in mice: investigating early neurochemical changes underlying Parkinson's disease. *Behavioural brain research*. 2010;208(1):137-43.
- Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Carnevale D, Ajmone-Cat MA, Potenza RL, Morgese MG, Cassano T, Minghetti L, Popoli P, Alleva E. Striatal 6-OHDA lesion in mice: Investigating early neurochemical changes underlying Parkinson's disease. *Behavioural brain research*. 2010;208(1):137-43.
- Branchi I, D'Andrea I, Cirulli F, Lipp HP, Alleva E. Shaping brain development: mouse communal nesting blunts adult neuroendocrine and behavioral response to social stress and modifies chronic antidepressant treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(5):743-51.
- Brandimarti F, Bompadre S, Pichini S, Sartori S, Giorgetti R. Short and long term stability of freeze-dried urine samples as reference materials for drugs of abuse testing in pharmaco-toxicology [abstract]. *Biochimica clinica*. 2010;34(5):473.
- Braun J, Mattia M. Attractors and noise: twin drivers of decisions and multistability. *Neuroimage*. 2010;52(3):740-51.
- Bravo E, Napolitano M, Benedetti Valentini S, Quattrucci S. Neutrophil unsaturated fatty acid release by GM-CSF is impaired in cystic fibrosis. *Lipids in health and disease*. 2010;9:129.
- Bravo E, Napolitano M, Botham KM. Postprandial lipid metabolism: the missing link between life-style habits and the increasing incidence of metabolic diseases in western countries? *The open translational medicine journal*. 2010;2:1-13.
- Brera C, De Santis B, Prantera E, Debegnach F, Pannunzi E, Fasano F, Berdini C, Slate B A, Miraglia M, Whitaker B T. Effect of sample size when evaluating "In-field" sampling plans for aflatoxin B1 determination in corn. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(15):8481-9.
- Brera C, De Santis B. Micotossine: il campione giusto permette analisi precise. *L'Informatore agrario*. 2010;32(Suppl):15-8.
- Briancesco R, Semproni M, Della Libera S, Sdanganelli M, Bonadonna L. Non-tuberculous mycobacteria and microbial populations in drinking water distribution systems. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):254-8.
- Brignoli O, Filippi A, Cuffari A, Ferrario M, Ganna A, Palmieri L. La stima del rischio cardiovascolare nella pratica della medicina generale. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(5 suppl 3):48S-52S.
- Bromuro C, Romano M, Chiani P, Berti F, Tontini M, Proietti D, Mori E, Torosantucci A, Costantino P, Rappuoli R, Cassone A. Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines. *Vaccine*. 2010;28(14):2615-23.

- Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, Antonicelli L, Pini C, Iacovacci P. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for *in vivo* diagnosis. *Allergy*. 2010;65(2):184-90.
- Bruno M. Rischi dei bacini idrici regionali: il lago Occhito. *Il Cesalpino*. 2010;9(26):23-9.
- Bruno R, Galastri S, Sacchi P, Cima S, Caligiuri A, De Franco R, Milani S, Gessani S, Fantuzzi L, Liotta F, Frosali F, Antonucci G, Pinzani M, Marra F. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut*. 2010;59(4):513-20.
- Buja A, Scafato E, Sergi G, Maggi S, Suhad MA, Rausa G, Coin A, Baldi I, Manzato E, Galluzzo L, Enzi G, Perissinotto E, ILSA Working Group. Alcohol consumption and metabolic syndrome in the elderly: results from the Italian longitudinal study on aging. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(3):297-307.
- Buttò S, Raimondo M, Fanales BE, Suligo B. Suggested strategies for the laboratory diagnosis of HIV infection in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):34-41.
- Buttò S, Suligo B, Fanales BE, Raimondo M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):24-33.
- Caccia B, Andenna C, Cirrone GAP. MedLinac2: a GEANT4 based software package for radiotherapy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):173-7.
- Caccia B, Cirrone P. Codice di calcolo per migliorare l'efficacia e ridurre i rischi nell'uso delle radiazioni in campo medico. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(03):3-5.
- Cacciò SM, Beck R, Almeida A, Bajer A, Pozio E. Identification of *Giardia* species and *Giardia duodenalis* assemblages by sequence analysis of the 5.8S rDNA gene and internal transcribed spacers. *Parasitology*. 2010;137(6):919-25.
- Cacciò SM, Sprong H. *Giardia duodenalis*: genetic recombination and its implications for taxonomy and molecular epidemiology. *Experimental parasitology*. 2010;124(1):107-12.
- Caciolli S, Gemma S, Lucentini L. Convegno Salute e ambiente: sfide per il futuro. Istituto Superiore di Sanità. Roma 9-11 dicembre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(05):11-3.
- Calamandrei G. HENVINET- Rete Europea di salute e ambiente per la riduzione del rischio ambientale nella salute dell'infanzia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(04):3-5.
- Calizzani G, Catalano L, Grazzini G. Il programma italiano di autosufficienza di farmaci plasmaderivati [proceedings]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s50-s52.
- Calizzani G, Pupella S, Catalano L, Calteri D, Grazzini G. Il fattore VIII anti-emofilico da conto-lavorazione: un problema o un'opportunità? [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s306-s307.
- Camarda G, Bertuccini L, Singh SK, Salzano AM, Lanfrancotti A, Olivieri A, Scaloni A, Sharma A, Alano P. Regulated oligomerisation and molecular interactions of the early gametocyte protein Pfg27 in *Plasmodium falciparum* sexual differentiation. *International journal for parasitology*. 2010;40(6):663-73.
- Camilleri P, Giulioni M, Mattia M, Braun J, Del Giudice P. Self-sustained activity in attractor networks using neuromorphic VLSI [proceedings]. *IEEE Computational Intelligence Magazine*. 2010;3:657-62.
- Cammareri P, Scopelliti A, Todaro M, Eterno V, Francescangeli F, Moyer MP, Agrusa A, Dieli F, Zeuner A, Stassi G. Aurora-A is essential for the tumorigenic capacity and chemoresistance of colorectal cancer stem cells. *Cancer research*. 2010;70(11):4655-65.

Camoni L, Pasqualini C, Regine V, D'Amato S, Raimondo M, Pompa MG, Salfa MC, Suligo B. An improved data-collection form for the surveillance of HIV infection in Italy. *Italian journal of public health*. 2010;7(1):292-7.

Camoni L, Regine V, Boros S, Salfa MC, Raimondo M, Suligo B. L'epidemia da HIV/AIDS nei giovani e nelle donne in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(12):3-6.

Camoni L, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Rezza G, Suligo B. Continued high prevalence of HIV, HBV and HCV among injecting and non injecting drug users in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):59-65.

Campa A, Chavanis P. A dynamical stability criterion for inhomogeneous quasi-stationary states in long-range systems. *Journal of statistical mechanics: Theory and experiment*. 2010;P06001.

Campanini G, Piralla A, Rovida F, Puzelli S, Facchini M, Locatelli F, Minoli L, Percivalle E, Donatelli I, Baldanti F, Surveillance Group for New Influenza A(H1N1) Virus Investigation in Italy. First case in Italy of acquired resistance to oseltamivir in an immunocompromised patient with influenza A/H1N1 v infection. *Journal of clinical virology*. 2010;48(3):220-2.

Cangemi R, Friedman AJ, Holloszy JO, Fontana L. Long-term effects of calorie restriction on serum sex hormone concentrations in men. *Aging cell*. 2010;9(2):236-42.

Caprari P, Di Silvio D, Molinari A, Formisano G, Maffi D, Pasquino MT, Coluzzi S, Quattrocchi L, Grazzini G. Caratterizzazione reologica e morfologica dei globuli rossi durante la conservazione [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s145-s146.

Caprari P, Maffi D, Sardelli R, Caforio MP, Mandarino L, Pasquino MT, Tarzia A, Luchetti L, Paolizzi MG, Diana L. Il controllo dei farmaci plasmaderivati in Italia dal 2005 ad oggi [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s154-s155.

Carattoli A, Aschbacher R, March A, Larcher C, Livermore DM, Woodford N. Complete nucleotide sequence of the IncN plasmid pKOX105 encoding VIM-1, QnrS1 and SHV-12 proteins in Enterobacteriaceae from Bolzano, Italy compared with IncN plasmids encoding for KPC enzymes in the USA. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(10):2070-5.

Cardini F, Lesi G, Lombardo FL, van der Sluijs C, Menopause Survey Collaborative Group (MSCG). The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC women's health*. 2010;10:7.

Carere C, Costantini D, Fusani L, Alleva E, Cardinale M. Hypothermic abilities of migratory songbirds at a stopover site. *Rendiconti lincei*. 2010;21(4):323-34.

Carere C, Costantini D, Sorace A, Santucci D, Alleva E. Bird populations as sentinels of endocrine disrupting chemicals. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):81-8.

Carere C, Todde V, Alleva E. Human mate preference: inconsistency between data and interpretations [letter]. *Trends in ecology & evolution*. 2010;25(9):489-90.

Cargnelli M, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Curceanu C, et al, Ghio F, Girolami B. Kaonic atoms studies of DAFNE by the SIDDHARTA experiment. *Nuclear physics A*. 2010;835:27-34.

Carinci A, Cassone A, Taranto M, Pantosti A. Antibiotici: conoscerli per combattere l'antibiotico-resistenza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(10):3-6.

- Carlini F, Ridolfi B, Molinari A, Parisi C, Bozzuto G, Toccaceli L, Formisano G, De Orsi D, Paradisi S, Grober Oli MV, Ravo M, Weisz A, Arcieri R, Vella S, Gaudi S. The reverse transcription inhibitor abacavir shows anticancer activity in prostate cancer cell lines. *PlosOne*. 2010;5(12):e14221.
- Carratù B, Boniglia C, Ciarrocchi M, Gargiulo R, Sanzini E. Convenient TLC for the detection of herbal ingredient in a food supplement. *Natural product research*. 2010;24(10):1954-60.
- Carratù B, Federici E, Gallo FR, Geraci A, Guidotti M, Multari G, Palazzino G, Sanzini E. Plants and parts of plants used in food supplements: an approach to their safety assessment. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):370-88.
- Carrozzi G, Bertozzi N, Finarelli AC, Angelini P, Bolognesi L, De Togni A, Fabbri F, Goldoni CA, Mattivi A, Mingozzi O, Pandolfi P, Sampaolo L, Sangiorgi D, Silvi G, Baldi A, Biscaglia L, Cristofori M, Perra A. Lo studio Passi d'Argento in Emilia Romagna. Integrazione tra reti sanitarie e sociali e collaborazione con la sorveglianza Passi. *Guadagnare salute: i progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia. Atti del convegno*. 2010;23(05):215-6.
- Carta MG, Aguglia E, Bocchetta A, Balestrieri M, Caraci F, Casacchia M, Dell'Osso L, Di Sciascio G, Drago F, Faravelli C, Lecca ME, Moro MF, Morosini P, Nardini M, Palumbo G, Hardoy MC. The use of antidepressant drugs and the lifetime prevalence of major depressive disorders in Italy. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2010;6:94-100.
- Carter A, Mason D, Grant K, Franciosa G, Aureli P, Peck MW. Further characterization of proteolytic *Clostridium botulinum* type A5 reveals that neurotoxin formation is unaffected by loss of the cntR (botR) promoter sigma factor binding site [letter]. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(3):1012-3.
- Carvajal-Vergara X, Sevilla A, D'Souza SL, Ang Y, Schaniel Christoph, Lee D, Yang L, Kaplan AD, Adler ED, Rozov R, Ge Y, Cohen N, Edelmann LJ, Chang B, Waghay A, Su J, Pardo S, Lichtenbelt KD, Tartaglia M, Gelb BD, Lemischka IS. Patient-specific induced pluripotent stem-cell-derived models of LEOPARD syndrome. *Nature*. 2010;465(7299):808-12.
- Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebri C, Fiorillo MT, Surace P, Messineo A, Surace M, Alicante S, Cotichini R, Zuin M, Rosmini F, Mele A, Marcucci F. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *American journal of epidemiology*. 2010;171(11):1195-202.
- Casini G, Petrone L, Bakry A, Francolini I, Di Bonito P, Giorgi C, Piozzi A, D'Ilario L, Martinelli A. Functionalized poly(l-lactide) single crystals coated with antigens in development of vaccines. *Journal of controlled release*. 2010;148(1):e106-e108.
- Castaldello A, Sgarbanti M, Marsili G, Brocca Cofano E, Remoli AL, Caputo A, Battistini A. Interferon regulatory factor-1 acts as a powerful adjuvant in tat DNA based vaccination. *Journal of cellular physiology*. 2010;224(3):702-9.
- Casulli A, Széll Z, Pozio E, Sréter T. Spatial distribution and genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* in Hungary. *Veterinary parasitology*. 2010;174(3-4):241-6.
- Casulli A, Zeyhle E, Brunetti E, Pozio E, Meroni V, Genco F, Filice C. Molecular evidence of the camel strain (G6 genotype) of *Echinococcus granulosus* in humans from Turkana, Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(1):29-32.
- Catalano L, Pupella S, Piccinini V, Calteri D, Bandino R, Pieri L, Di Minco L, Grazzini G. Evoluzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s307.

- Cattaneo C, De Mei B, Perra A, Possenti V, Cavallaro Maggio G, Lamberti A, Fontana G, Spinelli A. Pre-test materials to communicate the results of the surveillance system on children's BMI, eating habits and physical activity to their families and paediatricians, Italy 2009 [abstract]. *European journal of public health*. 2010;20(1 Suppl):261-2.
- Cattani G, Di Menno di Bucchianico A, Dina D, Inglessis M, Notaro C, Settimo GV, Viviano G, Marconi A. Evaluation of the temporal variation of air quality in Rome, Italy from 1999 to 2008. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):242-53.
- Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Aloisi F, Mantegazza R. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Annals of neurology*. 2010;67(6):726-38.
- Cavaliere D, Rivero Guedez D, Beltrame L, Buschow S, Calura E, Rizzetto L, et al, Gessani S, Gauzzi MC. DC-ATLAS, a systems biology resource to dissect receptor specific signal transduction in dendritic cells. *Immunome research*. 2010;6:10.
- Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Giuliani A. A systems biology strategy on differential gene expression data discloses some biological features of atrial fibrillation. *PlosOne*. 2010;5(10):e13668.
- Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Tecnologie wireless e dispositivi medici: aspetti normativi riguardanti la compatibilità elettromagnetica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(01):11-6.
- Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Reggiani E, Corazza I, Diemberger I, Bartolini P, Boriani G. Analysis of P-wave after cardioversion for persistent atrial fibrillation [proceedings]. *Europace*. 2010;12(1 Suppl):96P/72.
- Cerquetti M, Giufrè M, García Fernández A, Accogli M, Fortini D, Luzzi I, Carattoli A. Ciprofloxacin-resistant, CTX-M-15-producing *Escherichia coli* St131 clone in extraintestinal infections in Italy. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16:1555-8.
- Chavanis P, Campa A. Inhomogeneous Tsallis distributions in the HMF model. *European physical journal B*. 2010;76(4):581-611.
- Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, Chimenti P, Secci D, Rossi F, Yáñez M, Orallo Cambeiro F, Ortuso F, Alcaro S, Cirilli R, Ferretti R, Sanna ML. A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(3):1273-9.
- Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, Maccioni E, Cardia MC, Yáñez M, Orallo F, Alcaro S, Ortuso F, Cirilli R, Ferretti R, Distinto S, Langer T. Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(14):5063-70.
- Chimenti F, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Carradori S, Yáñez M, Orallo F, Sanna ML, Gallinella B, Cirilli R. Synthesis, stereochemical separation, and biological evaluation of selective inhibitors of human MAO-B: 1-(4-arylthiazol-2-yl)-2-(3-methylcyclohexylidene)hydrazines. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53(17):6516-20.
- Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Annals of oncology*. 2010;21(3 Suppl):iii21-9.
- Cianetti L, Gabbianelli M, Sposi NM. Ferroportin and erythroid cells: an update. *Advances in hematology*. 2010;2010:404173.

- Cianetti L, Vespa G, Nodale C, Segnalini P, Gabbianelli M, Sposi NM. Early non-IRE FPN1 mRNA induction by heme in erythroid cells [abstract]. *American journal of hematology*. 2010;85(12):E17.
- Cianfriglia M, Mallano A, Ascione A, Dupuis ML. Multidrug transporter proteins and cellular factors involved in free and mAb linked calicheamycin-gamma1 (gentuzumab ozogamicin, GO) resistance and in the selection of GO resistant variants of HL60 AML cell line. *International journal of oncology*. 2010;36(6):1513-20.
- Ciaramella A, Bizzoni F, Salani F, Vanni D, Spalletta G, Sanarico N, Vendetti S, Caltagirone C, Bossù P. Increased pro-inflammatory response by dendritic cells from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;19(2):559-72.
- Ciaravino G, Vaccari G, Nonno R, Chiappini B, Conte M, Esposito E, Marcon S, Morelli L, Fazzi P, Cosseddu GM, Agrimi U, Scavia G. Alternative genetic target of classical and atypical scrapie in the Italian sheep population [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):163-4.
- Ciardullo S, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Arsenic speciation in freshwater fish: focus on extraction and mass balance. *Talanta*. 2010;81(1-2):213-21.
- Ciarlo L, Manganelli V, Garofalo T, Matarrese P, Tinari A, Misasi R, Malorni V, Sorice M. Association of fission proteins with mitochondrial raft-like domains. *Cell death and differentiation*. 2010;17(6):1047-58.
- Ciccaglione AR, Miceli M, Pisani G, Bruni R, Iudicone P, Costantino A, Equestre M, Tritarelli E, Marcantonio C, Tataseo P, Marazzi MC, Ceffa S, Paturzo G, Doro Altan A, Magnano San Lio M, Mancinelli S, Ciccozzi M, Lo Presti A, Rezza G, Palombi L. Improving HIV-2 detection by a combination of serological and nucleic acid amplification test assays. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(8):2902-8.
- Ciccosanti F, Corazzari M, Soldani F, Matarrese P, Pagliarini V, Iadevaia V, Tinari A, Zaccarelli M, Perfettini J, Malorni V, Kroemer G, Antinori A, Fimia GM, Piacentini M. Proteomic analysis identifies prohibitin down-regulation as a crucial event in the mitochondrial damage observed in HIV-infected patients. *Antiviral therapy*. 2010;15(3):377-90.
- Ciccozzi M, Babakir-Mina M, Lo Presti A, Farchi F, Zehender G, Ebranati E, Perno CF, Ciotti M. Genetic variability of the small t antigen of the novel KI, WU and MC polyomaviruses. *Archives of virology*. 2010;155(9):1433-8.
- Ciccozzi M, Bon I, Ciotti M. Do the HIV-1 subtypes circulating in Italy resemble the Red Queen running in Carroll's novel? *New microbiologica*. 2010;33(2):182-4.
- Cirilli R, Ferretti R, La Regina G, Morelli G, Pierini M, Piscitelli F, Silvestri R. Enantioselective HPLC combined with spectroscopic methods: a valid strategy to determine the absolute configuration of potential β -secretase inhibitors. *Talanta*. 2010;82(4):1306-12.
- Cirilli R, Fiore S, La Torre F, Maccioni E, Secci D, Sanna ML, Faggi C. Semipreparative HPLC enantioseparation, chiroptical properties, and absolute configuration of two novel cyclooxygenase-2 inhibitors. *Chirality*. 2010;22(1):56-62.
- Cirstea I, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, Konig R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi V, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Cirillo Silengo M, Rossi C, Zampino G, Digilio MC, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nature genetics*. 2010;42(1):27-9.

Cirulli F, Aloe L, Francia N, Berry A, Alleva E, Suomi SJ. NGF and BDNF as neuroendocrine factors involved in the response to early life stress and susceptibility to psychopathology: evidence from animal models [abstract]. *European neuropsychopharmacology*. 2010;20(3 Suppl):S170-S171.

Cirulli F, Berry A, Bonsignore LT, Capone F, D'Andrea I, Aloe L, Branchi I, Alleva E. Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2010;34(6):808-20.

Cirulli F, Suchecki D. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress: a tribute to Seymour "Gig" Levine [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2010;34(6):781.

Coccia AM, Gucci PMB, Lacchetti I, Paradiso R, Scaini F. Airborne microorganisms related to waste management and recovery: biomonitoring methodologies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):288-92.

Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, Sardella D, Mantella D, Manni M, Pellegrino L, Romagnoli A, Pacifici R, Zuccaro P, Di Giulio S. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2010;11(1):10.

Cohen M, Costantino SN, Calcagno MA, Blanco GA, Pozio E, Venturiello SM. Trichinella infection in wild boars (*Sus scrofa*) from a protected area of Argentina and its relationship with the presence of humans. *Veterinary parasitology*. 2010;169(3-4):362-6.

Colasanti T, Barbati C, Rosano G, Malorni V, Ortona E. Autoantibodies in patients with Alzheimer's disease: pathogenetic role and potential use as biomarkers of disease progression. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(12):807-11.

Colombo C, Mosconi P, Buratti MG, Liberati A, Donati S, Mele A, Satolli R. Press coverage of hormone replacement therapy and menopause. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;153(1):56-61.

Colone M, Marelli G, Unfer V, Bozzuto G, Molinari A, Stringaro A. Studio dell'attività dell'inositolo nella oligoasthenoteratospermia. *Phytogyn*. 2010;1(2):74-7.

Coluccio P, D'Amore E. Valutazione dello stato di benessere degli animali da laboratorio e formazione del personale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(02):3-6.

Colussi S, Vaccari G, Rasero R, Maroni Ponti A, Ru G, Sacchi P, Caramelli M, Agrimi U, Acutis P. Prospects for applying breeding for resistance to control scrapie in goats: *The current situation in Italy*. *Small ruminant research*. 2010;88(2-3):97-101.

Coman M, Markowitz P, Aniol K, Baker K, Boeglin W, Breuer H, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, Jefferson Lab Hall A Collaboration. Cross sections and Rosenbluth separations in $1H(e,e'K^+)$ up to $Q^2 = 2.35 \text{ GeV}^2$. *Physical review C*. 2010;81(5):052201(5).

Comba P, Consonni D, Marinaccio A, Mirabelli D. L'epidemiologia occupazionale in Italia: un contributo allo scenario europeo. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6):25-30.

Comba P, Iavarone I, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Martuzzi M, Musmeci L, Pirastu R. SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento. Valutazione della evidenza epidemiologica dell'associazione tra specifiche cause di decesso ed esposizioni. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, Suppl 3):16-20.

Comba P, Iavarone I, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Martuzzi M, Musmeci L, Pirastu R. SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento:

valutazione della evidenza epidemiologica. Considerazioni conclusive. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, Suppl 3):27-9.

Comba P, Iavarone I, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Martuzzi M, Musmeci L, Pirastu R. SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: valutazione della evidenza epidemiologica. Razionale del Progetto SENTIERI. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, 3 Suppl):9-15.

Concetta M, Marianetti M, Fratino M, Montemurro M, Vanacore N, Amabile Giuseppe A. Recognition and naming of famous buildings: Italian normative data. *Neurological sciences*. 2010;31(4):441-7.

Conforti R, Ma Y, Morel Y, Patrel C, Terme M, Viaud S, Ryffel B, Ferrantini M, Uppaluri R, Schreiber R, Combadière C, Chaput N, André F, Kroemer G, Zitvogel L. Opposing effects of toll-like receptor (TLR3) signaling in tumors can be therapeutically uncoupled to optimize the anticancer efficacy of TLR3 ligands. *Cancer research*. 2010;70(2):490-500.

Conti ME, Bocca B, Iacobucci M, Finoia MG, Mecozzi M, Pino A, Alimonti A. Baseline trace metals in seagrass, algae, and mollusks in a southern Tyrrhenian ecosystem (Linosa Island, Sicily). *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2010;58(1):79-95.

Coppola V, De Maria MR, Bonci D. MicroRNAs and prostate cancer. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(1):F1-F17.

Cordelli E, Leopardi P, Villani P, Marcon F, Macri C, Caiola S, Siniscalchi E, Conti L, Eleuteri P, Malchiodi Albedi F, Crebelli R. Toxic and genotoxic effects of oral administration of furan in mouse liver. *Mutagenesis*. 2010;25(3):305-14.

Cosseddu GM, Di Bari MA, Steele PJ, Chianini F, De Grossi L, Agrimi U, Vascellari M, Fragkiadaki I, Multinelli F, Vaccari G, Nonno R. Prion detection in tissues and body fluids of sheep affected by scrapie: a comparison between PMCA, western-blot and bioassay [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):155-6.

Costa V, Giacomello M, Hudec R, Lopreiato R, Ermak G, Lim D, Malorni V, Davies KJA, Carafoli E, Scorrano L. Mitochondrial fission and cristae disruption increase the response of cell models of Huntington's disease to apoptotic stimuli. *EMBO molecular medicine*. 2010;2(12):490-503.

Coticchio G, Borini A, Distratis V, Maione M, Scaravelli G, Bianchi V, Macchiarelli G, Nottola SA. Qualitative and morphometric analysis of the ultrastructure of human oocytes cryopreserved by two alternative slow cooling protocols. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2010;27(4):131-40.

Crestini A, Piscopo P, Iazeolla M, Albani D, Forloni G, Confaloni A. Rosuvastatin and thapsigargin modulate β -secretase gene expression and APP processing in a human neuroglioma model [abstract]. *Clinical neuropathology* 2010;29(3):189-190.

Cubadda F, Aureli F, Ciardullo S, D'Amato M, Raggi A, Acharya R, Reddy RAV, Prakash NT. Changes in selenium speciation associated with increasing tissue concentrations of selenium in wheat grain. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(4):2295-301.

Cubadda F, Ciardullo S, D'Amato M, Raggi A, Aureli F, Carcea M. Arsenic contamination of the environment-food chain: a survey on wheat as a test plant to investigate phytoavailable arsenic in Italian agricultural soils and as a source of inorganic arsenic in the diet. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(18):10176-83.

Culurgioni J, Fois F, Mereu Piras P, Toma L, Cabras P, Scano G, Romi R, Deiana AM, Figus V. Preliminary data on the distribution of *Aedes albopictus* in the central and southern coastal Sardinia (Italy) [abstract]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):163.

- Curtale F, Perrelli F, Mantovani J, Ciofi Degli Atti M, Filia A, Nicoletti L, Magurano F, Borgia P, Di Lallo D. Description of two measles outbreaks in the Lazio Region, Italy (2006-2007). Importance of pockets of low vaccine coverage in sustaining the infection. *BMC infectious diseases*. 2010;10:62.
- D'Agostino VG, Minoprio A, Torrerri P, Marinoni I, Bossa C, Petrucci TC, Albertini AM, Ranzani GN, Bignami M, Mazzei F. Functional analysis of MUTYH mutated proteins associated with familial adenomatous polyposis. *DNA repair*. 2010;9(6):700-7.
- D'Alessandro A, Liumbruno GM, Grazzini G, Pupella S, Lombardini L, Zolla L. Umbilical cord blood stem cells: towards a proteomic approach. *Journal of proteomics*. 2010;73(3):468-82.
- D'Alessandro A, Liumbruno GM, Grazzini G, Zolla L. Bioinformatic approach to the proteome of umbilical cord blood haematopoietic stem cells [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s156.
- D'Alessandro A, Righetti PG, Liumbruno GM, Grazzini G, Zolla L. The red blood cell proteome and interactome: an update [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s94.
- Dall'Oglio I, Gawronski O, Bergami A, D'Alessandro S, Di Ciommo V, Di Furia M, Grisoni M, Guerrieri S, Molinari F, Padrini S, Spagnul C, Tramutola P, Ventura M, Giusti A, Perra A, Tiozzo E. A qualitative analysis about family centred care (FCC) experienced in a children's hospital [abstract]. *Pediatric research*. 2010;38.
- D'Amato S, Pompa MG. Aspects of the Italian legislation related to HIV testing. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):51-6.
- D'Amici GM, Timperio AM, Gevi F, Liumbruno GM, Grazzini G, Zolla L. rFVIII: valutazione dell'eterogenicità e della purezza attraverso lo studio proteomico comparativo [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s140.
- D'Andrea I, Gracci F, Alleva E, Branchi I. Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behavior more in female than in male mice. *Behavioural brain research*. 2010;215(1):71-6.
- Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Milanese G, Maiozzi P, Urbani E, Cossa L, Casini ML, Ferrazin F, Rivolta AL. Assunzione per via orale di lavande vaginali prima e dopo l'avvio di una campagna di promozione televisiva. Le osservazioni effettuate dal CAV di Milano. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(12):i-iii.
- Davanzo F, Settimi L, Stefanelli P, Bartollini G, Barciocco D, Sesana F, Borghini R, Panzavolta G, Fonda A. A case of contact dermatitis to dimethylfumarate in shoes identified in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):366-9.
- Davanzo F, Stefanelli P, Barciocco D, Sesana F, Borghini R, Panzavolta G, Marcello I, Fonda A, Settimi L. A case of shoe dermatitis resulting from exposure to dimethylfumarate [abstract]. *Clinical toxicology*. 2010;48(3):317.
- D'Avenio G, Daniele C, Caprari P, Tarzia A, Martorana MC, Grigioni M. Image analysis of erythrocyte aggregation under rheomicroscope [abstract]. *International journal of artificial organs* 2010;33(7):451.
- D'Avenio G, Donatiello S, Daniele C, Grigioni M. TAVI hemodynamics: relevant bioengineering and fluid dynamical problems [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2010;33(7):446.
- De Angelis C, Bucciolini M, Viscomi D, Marczevska B, Onori S. Characterization of a HPHT diamond detector for clinical applications. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2010;612:576-9.

- De Angelis I, Gemma S, Caloni F. CELLTOX: The Italian Association for in Vitro Toxicology [proceedings]. *ALTEX*. 2010;27(special issue):59-60.
- De Angelis S, Olivieri A, Dionisi S, D'Annunzio G, Locatelli M, Marinaro M, Bonato V, Songini M, Velluzzi F, Schirru C, Cotichini R, Stazi MA, Dotta F, Lorini R, Bottazzo G, Boirivant M. Concentrazioni sieriche di TGFB1 sierico e sviluppo di diabete in topi NOD e uomo [abstract]. *Il Diabete*. 2010;1(1 Suppl):70.
- De Bartolo P, Cutuli D, Ricceri L, Gelfo F, Foti F, Laricchiuta D, Scattoni ML, Calamandrei G, Petrosini L. Does age matter? Behavioral and neuro-anatomical effects of neonatal and adult basal forebrain cholinergic lesions. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;20(1):202-27.
- De Berardis B, Civitelli G, Condello M, Lista P, Pozzi R, Arancia G, Meschini S. Exposure to ZnO nanoparticles induces oxidative stress and cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2010;246(3):116-27.
- De Bernardis F, Arancia S, Sandini S. Animal models of mucosal Candida infections. *Methods in microbiology*. 2010;37:329-52.
- De Bernardis F, Santoni G, Boccanera M, Lucciarini R, Arancia S, Sandini S, Amantini C, Cassone A. Protection against rat vaginal candidiasis by adoptive transfer of vaginal B lymphocytes. *FEMS yeast research*. 2010;10(4):432-40.
- De Castro P, Marsili D, Modigliani S. Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Un progetto per il recupero della memoria, un Convegno di "Racconti in movimento". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 settembre 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(11):15-9.
- De Castro P, Napolitani F, Poltronieri E, Rossi AM, Salinetti S. Promoting integrity in scientific publications at the Istituto Superiore di Sanità. *European science editing*. 2010;36(1):7-9.
- De Castro P, Taruscio D. Un concorso artistico-letterario per le malattie rare: Il volo di Pègaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini. Oltre l'ignoto.... *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(03):14-6.
- De Castro P. My life as an editor. *European science editing*. 2010;36(4):117.
- De Chiara G, Marcocci ME, Civitelli L, Argnani R, Piacentini R, Ripoli C, Manservigi R, Grassi C, Garaci E, Palamara AT. APP processing induced by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) yields several APP fragments in human and rat neuronal cells. *Plos One*. 2010;5(11):e13989.
- De Chiara G, Marcocci ME, Civitelli L, Piacentini R, Ripoli C, Grassi C, Garaci E, Palamara AT. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) induces multiple cleavages of Amyloid Precursor Protein (APP) and Abeta accumulation in human and rat neuronal cells [abstract]. *Journal of neurovirology*. 2010;16(S1):27.
- De Cillia C, Venettoni S, Ricci A, Caprio M, Lolli F, Rizzato L, Tancredi A, Nanni Costa A. Emergency heart transplantation outcome: the Italian experience [proceedings]. *Transplantation proceedings*. 2010;42(10):4231-4.
- De Filippis B, Ricceri L, Laviola G. Early postnatal behavioral changes in the Mecp2-308 truncation mouse model of Rett syndrome. *Genes brain and behavior*. 2010;9(2):213-23.
- De Giusti M, Aurigemma C, Marinelli L, Tufi D, De Medici D, Di Pasquale S, De Vito C, Boccia A. The evaluation of the microbial safety of fresh ready-to-eat vegetables produced by different technologies in Italy. *Journal of applied microbiology*. 2010;109(3):996-1006.

- De Leo R, Argentieri AG, Bellunato T, Calvi M, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Lagamba L, Marra M, Marrone S, Matteuzzi C, Musico P, Nappi E, Perego DL, Torrioli S, Vilardi I. Proximity focusing RICH detector based on multilayer silica aerogel radiator. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2010;617:381-3.
- De Luca A, Sconza F, Perra A. Management del dolore cronico: un progetto di sanità pubblica nell'Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(03):iii-iv.
- De Marinis MG, Piredda M, Hendrichova I, Mastroianni C, Casale G, Esposito G, Castelli M, Surdo L, Mirabella F. Pressure ulcers in elderly palliative care patients [abstract]. *Journal of clinical nursing*. 2010;19(1 Suppl):149.
- De Masi S, Sagliocca L, D'Angelo F, Morciano C, Laricchiuta P, Lacorte E, Mele A. Problemi di implementazione della linea guida "La gestione della sindrome influenzale". *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(1-2):27-33.
- De Milito A, Canese R, Marino ML, Borghi M, Iero M, Villa A, Venturi G, Lozupone F, Iessi E, Logozzi M, Della Mina P, Santinami M, Rodolfo M, Podo F, Rivoltini L, Fais S. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *International journal of cancer*. 2010;127(1):207-19.
- De Simone R, Niturad CE, De Nuccio C, Ajmone-Cat MA, Visentin S, Minghetti L. TGF- β and LPS modulate ADP-induced migration of microglial cells through P2Y1 and P2Y12 receptor expression. *Journal of neurochemistry*. 2010;115(2):450-9.
- De Viti S, Martino A, Musilli M, Fiorentini C, Diana G. The Rho GTPase activating CNF1 improves associative working memory for object-in-place. *Behavioural brain research*. 2010;212(1):78-83.
- Delibato E, Gattuso A, Minucci A, Auricchio B, De Medici D, Toti L, Castagnola M, Capoluongo E, Gianfranceschi MV. PCR experion automated electrophoresis system to detect *Listeria monocytogenes* in food. *Journal of separation science*. 2010;32(21):3817-21.
- Della Seta M, Knutsson G. Report from the MeSH Special Interest Group meeting. EAHIL Conference, Estoril, Portugal. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2010;6(3):44.
- Delogu M, Cotti C, De Marco MA, Di Trani L, Donatelli I. La sotterranea strategia dei virus. *Darwin*. 2010;(Set-Ott):58-63.
- Delogu M, De Marco MA, Di Trani L, Raffini E, Cotti C, Puzelli S, Ostanello F, Webster RG, Cassone A, Donatelli I. Can preening contribute to influenza A virus infection in wild waterbirds? *PlosOne*. 2010;5(6):e11315.
- Delunardo F, Ortona E, Margutti P, Perdicchio M, Vacirca D, Teggi A, Sorice M, Siracusano A. Identification of a novel 19 kDa *Echinococcus granulosus* antigen. *Acta tropica*. 2010;113(1):42-7.
- Dente D, Kalsy J, Franco G, De Dominicis C, Pompa P, Paniccia T, Minhas S, Scaravelli G. Può l'eziologia dell'azoospermia avere effetti sul risultato della ICSI? [abstract]. *Journal of andrological sciences*. 2010;17(3):37.
- D'Errigo P, Seccareccia F, Barone AP, Fusco D, Rosato S, Maraschini A, Colais P, Casali G. Effectiveness of invasive reperfusion therapy and standard medical treatment in AMI. *Acta cardiologica*. 2010;65(6):645-52.
- Dhar PK, Giuliani A. Biological laws: why so few? *Systems and synthetic biology*. 2010;4(1):7-13.

Di Benedetto R, Attorri L, Chiarotti F, Eusepi A, Di Biase A, Salvati S. Effect of micronutrient-enriched sunflower oils on plasma lipid profile and antioxidant status in high-fat-fed rats. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(9):5328-33.

di Domenico A. Environmental issues of health concern. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):227.

Di Felice G. Sostanze naturali e sistema immunitario: l'esempio delle patologie allergiche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(07-08):6-10.

Di Giovine P, Pinto ARF, Olander R, Sesardic D, Stickings P, Berbers G, Neal S, Efstratiou A, Paberza R, Dauksiene S, Bujko M, Detcheva A, Joks U, Levent B, Von Hunolstein C. External quality assessment for the determination of diphtheria antitoxin in human serum. *Clinical vaccine and immunology*. 2010;17(8):1282-90.

Di Girolamo F, Ponzi M, Crescenzi M, Alessandroni J, Guadagni F. A simple and effective method to analyze membrane proteins by SDS-PAGE and MALDI mass spectrometry. *Anticancer research*. 2010;30(4):1121-30.

Di Masi A, Viganotti M, Antoccia A, Magrelli A, Salvatore M, Azzalin G, Tosto F, Lorenzetti S, Maranghi F, Mantovani A, Macino G, Tanzarella C, Taruscio D. Characterization of HuH6, Hep3B, HepG2 and hle liver cancer cell lines by WNT/ β - catenin pathway, microrna expression and protein expression profile. *Cellular and molecular biology*. 2010;56(Suppl):OL1299-OL1317.

Di Muccio T, Veronesi F, Gramiccia M, Piergili Fioretti D. Comparative performances of molecular conjunctival swab diagnosis in several typologies of dog Leishmania infections [abstract]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):308.

Di Pasquale S, Paniconi M, Auricchio B, Orefice L, Schultz AC, De Medici D. Comparison of different concentration methods for the detection of hepatitis A virus and calicivirus from bottled natural mineral waters. *Journal of virological methods*. 2010;165(1):57-63.

Di Pasquale S, Paniconi M, De Medici D, Suffredini E, Croci L. Duplex real time PCR for the detection of hepatitis A virus in shellfish using Feline Calicivirus as a process control. *Journal of virological methods*. 2010;163(1):96-100.

Di Prospero Fanghella P, Izzo P, Morassi E, Malaguti Aliberti L, Alessandrelli M. Le nuove etichette di pericolo per i prodotti chimici in commercio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(12):11-6.

Di Pucchio A, Carosi G, Martucci L, Mastrobattista L, Mazzola M, Palmi I. Giornata mondiale senza tabacco. XII Convegno nazionale "Tabagismo e servizio sanitario nazionale". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 31 maggio 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(10):16-8.

Di Pucchio A, Martucci L, Mastrobattista L, Mortali C, Palmi I, Solimini R. I Centri antifumo in Italia. *Tabaccologia*. 2010;(1):26-9.

Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone MA, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible of trophoblast damage *via apoptosis in vitro*. *American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2254-61.

Diedrick MJ, Flores AE, Hillier SL, Creti R, Ferrieri P. Clonal analysis of colonizing group B Streptococcus, serotype IV, an emerging pathogen in the United States. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(9):3100-4.

- D'Ilio S, Majorani C, Petrucci F, Violante N, Senofonte O. Method validation for the quantification of As, Cd, Hg and Pb in blood by ICP-MS for monitoring purposes. *Analytical methods*. 2010;2:2049-54.
- D'Ilio S, Violante N, Senofonte O, Majorani C, Petrucci F. Determination of depleted uranium in human hair by quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry: method development and validation. *Analytical methods*. 2010;2:1184-90.
- Donati S, Baglio G, Morciano C, Mele A. La linea guida sul taglio cesareo. Tendenze nuove. 2010;(4-5):371-80.
- Donati S, Ronconi A. Near miss: a new approach to maternal mortality prevention in Italy [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1):165.
- Donati S, Senatore S, Ronconi A, Gruppo di lavoro Mortalità Materna Istituto Superiore di Sanità-Regioni. Convegno Mortalità e morbosità materna in Italia: stato dell'arte e prospettive di miglioramento della rilevazione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 maggio 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(10):7-10.
- Donati S, Senatore S. L'appropriatezza nell'assistenza alla salute delle donne in Italia. *Il Cesalpino*. 2010;12-5.
- Donelli G, Balice MP, Ciotoli L, Guaglianone E, Donelli G, Salvia A. Healthcare workers with methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization and the use of contact precautions in daily activities with patients in an Italian rehabilitation hospital: the importance of hand hygiene training [letter]. *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31(10):1097-8.
- Donelli G, Bayston R, Costerton WB, Shirliff ME. The first European congress on microbial biofilms: EUROBIOFILMS 2009, Rome, Italy, September 2-5, 2009 [proceedings]. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2010;59(3):223-6.
- Donelli G. Microbial biofilms: our life with them. *Future microbiology*. 2010;5(3):359-62.
- Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham IM, Giampaoli S. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project; are they comparable with the score charts? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2010;17(4):403-9.
- Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Giampaoli S, Gruppo di ricerca del progetto CUORE. Omogeneità delle carte del rischio del Progetto CUORE per la valutazione della mortalità cardiovascolare e le carte del Progetto SCORE. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(2):148-53.
- Donfrancesco C, Palmieri L. Aspetti metodologici nell'analisi dei dati italiani del Progetto CUORE: sindrome metabolica e rischio cardiovascolare. *Sindrome metabolica e malattie cardiovascolari*. 2010;3(1):14-22.
- Dorleans F, Giambi C, Dematté L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, VENICE 2 Project Gatekeepers Group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Eurosurveillance*. 2010;15(47):19730.
- Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G, Simioni P, Tormene D, Mazzucconi MG, Cafolla A, Avvisati G. Thrombophilic screening in young patients (<40 years) with idiopathic ischemic stroke: a controlled study. *Thrombosis research*. 2010;127(2):85-90.

Dragoni F, Iori AP, Pignoloni P, Minotti C, Chiarotti F, Mazzucconi MG, Mengarelli A, Arcese W, Foà R, Avvisati G. Thrombophilic screening in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A pilot study. *British journal of haematology*. 2010;150(4):492-4.

Egidi MG, Marrocco C, Radini B, Giambelli L, Grazzini G, Zolla L. Impiego della tecnologia del ProteoMiner per la rilevazione di nuove proteine secrete da concentrati piastrinici durante storage a 22°C [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s153.

Ensoli B, Bellino S, Tripiciano A, Longo O, Francavilla V, Marcotullio S, Cafaro A, Picconi O, Paniccia G, Scoglio A, Arancio A, Ariola C, Ruiz Alvarez MJ, Campagna M, Scaramuzzi D, Cristina Iori, Esposito R, Mussini C, Ghinelli F, Sighinolfi L, Palamara G, Latini A, Angarano G, Ladisa N, Soscia F, Mercurio VS, Lazzarin A, Tambussi G, Visintini R, Mazzotta F, Di Pietro M, Galli M, Rusconi S, Carosi G, Torti C, Di Perri G, Bonora S, Ensoli F, Garaci E. Therapeutic immunization with HIV-1 Tat reduces immune activation and loss of regulatory T-cells and improves immune function in subjects on HAART. *PlosOne*. 2010;5(11):e13540.

Eramo A, Haas T, De Maria MR. Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer. *Oncogene*. 2010;29(33):4625-35.

Fabrizi A, Travaglione S, Fiorentini C. Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1): toxin biology, *in vivo* applications and therapeutic potential. *Toxins*. 2010;2(2):282-95.

Fabri A. La comunicazione verso il web 3.0. *Comunicazione digitale*. 2010;2(3-4):49-54.

Facchiano F, Deloye F, Doussau F, Innamorati G, Ashton AC, Dolly JO, Beninati S, Facchiano AM, Luini A, Poulain B, Benfenati F. Transglutaminase participates in the blockade of neurotransmitter release by tetanus toxin: evidence for a novel biological function. *Amino acids*. 2010;39(1):256-69.

Fais S. Moulding the shape of a metastatic cell. *Leukemia research*. 2010;34(7):843-7.

Falcón M, Valero F, Pellegrini M, Rotolo MC, Scaravelli G, Joya X, Vall Combelles O, García-Algar O, Luna A, Pichini S. Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing. *Forensic science international*. 2010;196(1-3):22-6.

Falzano L, Vella S. Convegno Parlare con i malati di cancro. Il Servizio nazionale di accoglienza e informazione in oncologia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 novembre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(03):11-3.

Fanales BE, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):5-14.

Farina C, Marini F, Schiaffino E, Luzzi I, Dionisi AM, Leoni F, Ottaviani D, Bordoni S. A fatal *Vibrio cholerae* O37 enteritis. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(Pt 12):1538-40.

Fasanella A, Garofolo G, Galante D, Quaranta V, Palazzo L, Lista F, Adone R, Jones MH. Severe anthrax outbreaks in Italy in 2004: considerations on factors involved in the spread of infection. *New microbiologica*. 2010;33(1):83-6.

Fasanella A, Scasciamacchia S, Garofolo G, Giangaspero A, Tarsitano E, Adone R. Evaluation of the house fly *Musca domestica* as a mechanical vector for an Anthrax. *PlosOne*. 2010;5(8):e12219.

Fattibene P, Callens F. EPR dosimetry with tooth enamel: a review. *Applied radiation and isotopes*. 2010;68(11):2033-116.

- Fausto AM, Gambellini G, Laghezza MV, Di Luca M. Morphological and ultrastructure analysis of female reproductive accessory gland in anopheline mosquitoes (Diptera, Culicidae) [abstract]. *Para.ssitologia*. 2010;52(1-2):169.
- Fava L, Orrù MA, Scardala S, Alonzo E, Fardella M, Strumia C, Martinelli A, Finocchiaro S, Previtiera M, Franchi A, Calà P, Dovis M, Bartoli D, Sartori G, Broglia L, Funari E. Pesticides and their metabolites in selected Italian groundwater and surface water used for drinking. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):309-16.
- Favre C, Nardi M, Casazza G, Giaconi E, Di Muccio T, Castagna B, Gramiccia M, Bruschi F. Visceral leishmaniasis (VL) mimicking hemolytic autoimmune anemia [abstract]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):240.
- Fazio C, Starnino S, Dal Soldà M, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P, Stefanelli P. Neisseria meningitidis serogroup X sequence type 2888, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(2):359-60.
- Fazzo L, Nicita C, Cernigliaro A, Zona A, Bruno C, Fiumanò G, Villari C, Puglisi G, Marinaccio A, Comba P, Tumino R. Mortalità per cause asbesto-correlate e incidenza del mesotelioma fra i lavoratori del cemento-amianto di San Filippo del Mela (Messina). *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(3):87-92.
- Fazzo L, Puglisi F, Pellegrino A, Fiumanò G, Mudu P, Bruno C, Andaloro P, Cernigliaro A, Comba P. Studio di mortalità e morbosità di una coorte di residenti in prossimità dell'area industriale di Milazzo, nel comune di Pace del Mela (Messina). *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(3):80-6.
- Fedele G, Spensieri F, Palazzo R, Nasso M, Cheung GYC, Coote JG, Ausiello CM. *Bordetella pertussis* commits human dendritic cells to promote a Th1/Th17 response through the activity of adenylate cyclase toxin and MAPK-pathways. *PlosOne*. 2010;5(1):e8734.
- Felli N, Cianetti L, Pelosi E, Carè A, Liu C, Calin GA, Rossi S, Peschle C, Marziali G, Giuliani A. Hematopoietic differentiation: a coordinated dynamical process towards attractor stable states. *BMC systems biology*. 2010;4:85.
- Fenicia L, Arnon SS. In merito all'articolo "un caso di botulismo infantile in Italia" [letter]. *Le infezioni in medicina*. 2010;1:55.
- Ferrante A, Martire A, Armida M, Chiodi V, Pezzola A, Potenza RL, Domenici MR, Popoli P. Influence of CGS 21680, a selective adenosine A2A receptor agonist, on NMDA receptor function and expression in the brain of Huntington's disease mice. *Brain research*. 2010;1323:184-91.
- Ferrara R. New opportunities for rare book collections: an experience of digitization at the National Institute of Health in Italy. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2010;6(2):10-8.
- Ferrelli RM, Nulvesu ML, Proietti A, Tosini ML. Farmaco equivalente e spesa farmaceutica: un'esperienza di ricerca-azione qualitativa nell'Azienda Usl di Viterbo. *Organizzazione sanitaria*. 2010;(3):35-45.
- Ferretti E, Bonadonna L, Lucentini L, Della Libera S, Semproni M, Ottaviani M. A case study of sanitary survey on community drinking water supplies after a severe (post-Tsunami) flooding event. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):236-41.
- Ferrini AM, Trenta S, Mannoni V, Rosati R, Coni E. Depletion of long-acting ampicillin in goat milk following intramuscular administration. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(23):12199-203.

- Festini F, Cocchi P, Mambretti D, Tagliabue B, Carotti M, Ciofi D, Biermann K, Schiatti R, Ruggeri FM, De Benedictis FM, Plebani A, Guarino A, de Martino M. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2010;10:235.
- Feyder M, Karlsson R, Mathur P, Lyman M, Bock R, Momenan R, Munasinghe J, Scattoni ML, Ihne J, Camp M, Graybeal C, Strathdee D, Begg A, Alvarez VA, Kirsch P, Rietschel M, Cichon S, Walter H, Meyer-Lindenberg A, Grant SGN, Holmes A. Association of mouse Dlg4 (PSD-95) gene deletion and human DLG4 gene variation with phenotypes relevant to autism-spectrum disorders and Williams' syndrome. *American journal of psychiatry*. 2010;167(12):1508-17.
- Filippini P, Iona E, Piccaro G, Peyron P, Oliver N, Fattorini L. Activity of drug combinations against dormant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):2712-5.
- Fiocca G, Scommegna S, Scaravelli G, Calisti A, Bellocchi A. L'importanza dello screening nelle scuole per la prevenzione del varicocele: l'esperienza in una scuola laziale [abstract]. *Journal of andrological sciences*. 2010;17(3):43.
- Fioravanti R, Bolasco A, Manna F, Rossi F, Orallo F, Ortuso F, Alcaro S, Cirilli R. Synthesis and biological evaluation of N-substituted-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(12):6135-8.
- Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei G, Fiscion M, Molinari A, Martinelli P, Dalzero S, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV clinical trials*. 2010;11(6):303-11.
- Floridia M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Muggiasca ML, Guaraldi G, Fiscion M, Vimercati A, Martinelli P, Donisi A, Dalzero S, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Declining HCV seroprevalence in pregnant women with HIV. *Epidemiology and infection*. 2010;138(9):1317-21.
- Floridia M, Tamburrini E, Tibaldi C, Anzidei G, Muggiasca ML, Meloni A, Guerra B, Maccabruni A, Molinari A, Spinillo A, Dalzero S, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Voluntary pregnancy termination among women with HIV in the HAART era (2002-2008): a case series from a national study. *AIDS care*. 2010;22(1):50-3.
- Foglia Manzillo V, Oliva G, Fiorentino E, Cappiello S, Di Muccio T, Papparcone R, De Santo R, Scalone A, Gramiccia M, Gradoni L. Incidenza cumulativa e differenti categorie di infezione della leishmaniosi canina in Campania: studio longitudinale su 230 cani [proceedings]. *Atti della Società italiana delle scienze veterinarie*. 2010;64:258-9.
- Fois F, Mereu Piras P, Cappai S, Culurgioni J, Toma L, Aloï D, Rolesu S. Ticks (Acarina: Ixodida) found on humans in natural environments and anthropized areas in Sardinia (Italy) using the GIS risk assessment [abstract]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):170.
- Folster JP, Pecic G, Bolcen S, Theobald L, Hise K, Carattoli A, Zhao S, McDermott P, Whichard JM. Characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant Salmonella enterica serovar Heidelberg isolated from humans in the United States. *Foodborne pathogens and disease*. 2010;7(2):181-7.
- Folster JP, Pecic G, Krueger A, Rickert R, Burger K, Carattoli A, Whichard JM. Identification and characterization of CTX-M-producing Shigella isolates in the United States [letter]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(5):2269-70.
- Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action and adipokine production. *Age*. 2010;32(1):97-108.

- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan-from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321-6.
- Fontana L, Partridge L. Dietary restriction: standing up for sirtuins. Response [letter]. *Science*. 2010;329(Aug 27):1013.
- Forte M, Bagnato L, Caldognetto E, Risica S, Trotti F, Rusconi R. Radium isotopes in Estonian groundwater: measurements, analytical correlations, population dose and a proposal for a monitoring strategy. *Journal of radiological protection*. 2010;30(4):761-80.
- Fragkiadaki I, Nonno R, Ekateriniadou L, Vaccari G, Koutsoukou-Chartona E, Giadinis N, Kominakis A, Di Bari MA, Esposito E, Marcon S, D'Agostino C, Conte M, Chiappini B, Rogdakis E, Agrimi U. PrP genetics, molecular characterization and biological typing of natural goat scrapie isolates from Greece [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):138.
- Francia A, Luzi G, Morreale M, Vanacore N, Italian Epilepsy and Immunity Relationship Study Group. Can immune disorders influence therapeutical approach in treatment of epilepsy among neurologists? A first cooperative national recognition in Italy [letter]. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010;23(4):1267-9.
- Francolini I, D'Ilario L, Guaglianone E, Donelli G, Martinelli A, Piozzi A. Polyurethane anionomers containing metal ions with antimicrobial properties: thermal, mechanical and biological characterization. *Acta Biomaterialia*. 2010;6(9):3482-90.
- Francolini I, Donelli G. Prevention and control of biofilm-based medical-device-related infections. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2010;59(3):227-38.
- Fрати A, Luzi AM, Colucci A. Communication for health promotion: history and identification of effective methods. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):422-6.
- Fríguls B, Joya X, García-Algar O, Pallás CR, Vall Combelles O, Pichini S. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397(3):1157-79.
- Funari E, Gramaccioni L. La nuova direttiva europea sulle acque di balneazione: aspetti innovativi per una migliore protezione della salute dei bagnanti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(07-08):11-5.
- Funari E, Testai E. Fioriture di cianobatteri in acque superficiali e avvelenamenti di animali domestici, selvatici e di allevamento. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(04):6-9.
- Fusco M, Fazzo L, Benedetti M, Santoro M, Comba P. The contribution of cancer registries to epidemiological investigations in polluted sites: a case-study in the Naples area [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1).
- Fuselli S, De Felice M, Morlino R, Turrio Baldassarri L. A three year study on 14 VOCs at one site in Rome: levels, seasonal variations, indoor/outdoor ratio and temporal trends. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(10):3792-803.
- Gabbianelli M, Testa U, Morsilli O, Pelosi E, Saulle E, Petrucci E, Castelli G, Giovinnazzi S, Mariani G, Fiori ME, Bonanno G, Massa A, Croce CM, Fontana L, Peschle C. Mechanism of human Hb switching: a possible role of the kit receptor/miR 221-222 complex. *Haematologica*. 2010;95(8):1253-60.
- Gafa V, Remoli ME, Giacomini E, Severa M, Grillot R, Coccia EM. Enhancement of anti-Aspergillus T helper type 1 response by IFN- β -conditioned dendritic cells. *Immunology*. 2010;131(2):282-8.

- Gagliardi MC, Teloni R, Mariotti S, Bromuro C, Chiani P, Romagnoli G, Giannoni F, Torosantucci A, Nisini R. Endogenous PGE2 promotes the induction of human Th17 responses by fungal β -glucan. *Journal of leukocyte biology*. 2010;88(5):947-54.
- Gainotti S, Fusari Imperatori S, Spila Alegiani S, Maggiore L, Vanacore N, Petrini C, Raschetti R, Mariani C, Clerici F. How the interest of incapacitated research participants are protected through legislation? An Italian study on legal agency for dementia patients. *Plos One*. 2010;5(6):e11150.
- Gainotti S, Petrini C. Insurance policies for clinical trials in the United States and in some European countries. *Journal of clinical research & bioethics*. 2010;1(1):101.
- Gallo FR, Palazzino G, Federici E, Iurilli R, Galeffi C, Chifundera K, Nicoletti M. Polyketides from *Eleutherine bulbosa*. *Natural product research*. 2010;24(16):1578-86.
- Gallo P, Fabbrocino S, Dowling G, Salini M, Fiori M, Perretta G, Serpe L. Confirmatory analysis of non steroidal anti inflammatory drugs in bovine milk by HPLC with fluorescence detection. *Journal of chromatography A*. 2010;1217(17):2832-9.
- Galluzzo L, Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Farchi G, ILSA Working Group. Remission of depressive symptoms reduces of elderly subjects: results from the Italian longitudinal study on aging [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1):47.
- Gambarini G, Tucci E, Bedini R, Pecci R, Galli M, Milana V, De Luca M, Testarelli L. The effect of brushing motion on the cyclic fatigue of rotary nickel titanium instruments. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):400-4.
- García Fernández A, Carattoli A. Plasmid double locus sequence typing for IncHI2 plasmids, a subtyping scheme for the characterization of IncHI2 plasmids carrying extended-spectrum- β -lactamase and quinolone resistance genes. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(6):1155-61.
- García Fernández A, Miriagou V, Papagiannitsis CC, Giordano A, Venditti M, Mancini C, Carattoli A. An ertapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4178-84.
- Garibaldi F, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Magliozzi ML, Santavenere F, Torrioli S, Musico P, Argentieri AG, Cossu E, Padovano F, Simonetti G, Schillaci O, Majewski S. A novel high resolution and high efficiency dual head detector for molecular breast imaging: new results from clinical trials. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2010;617:227-9.
- Garofolo G, Ciammaruconi A, Fasanella A, Scasciamacchia S, Adone R, Pittiglio V, Lista F. SNR analysis: molecular investigation of anthrax epidemic. *Veterinary research* 2010;6:11.
- Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martinez-Garcia C, RARECARE Working Group. The burden of rare cancers in Europe. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;686:285-303.
- Gaudiano MC, Lucente D, Antoniella E, Bertocchi P, Muleri N, Manna L, Bartolomei M, Alimonti S, Valvo L, Rodomonte A. "For export only" medicines come back to Europe: A RP-LC method for the screening of six glucocorticoids in illegal and counterfeit anti-inflammatory and lightening creams. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;53(2):158-64.
- Gauzzi MC, Del Cornò E, Gessani S. Dissecting TLR3 signalling in dendritic cells. *Immunobiology*. 2010;215(9-10):713-23.
- Gentile M, Cavicchi M, Storani D, Nanni Costa A. Organ, donation and transplantation. An educational proposal of Italian National Transplant Centre. *Trapianti*. 2010;(3):116-22.

- Gentili D, Barbaro A. Web 2.0 e ricerca scientifica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(02):11-3.
- Gesualdo F, Romano M, Pandolfi E, Rizzo C, Ravà L, Lucente D, Tozzi AE. Surfing the web during pandemic flu: availability of World Health Organization recommendations on prevention. *BMC public health*. 2010;10:561.
- Gevi F, Timperio AM, Liembruno GM, Grazzini G, Zolla L. Comparazione fra differenti pdFVII utilizzando gel monodimensionale e spettrometria di massa [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s139-s140.
- Ghinassi B, Martelli F, Verrucci M, D'Amore E, Migliaccio G, Vannucchi AM, Hoffman R, Migliaccio AR. Evidence for organ-specific stem cell microenvironments. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(2):460-70.
- Giacomozzi C. Hardware performance assessment recommendations and tools for baropodometric sensor systems. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):158-67.
- Giacomozzi C. Performance of plantar pressure measurement devices (PMDs): update on consensus activities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):343-5.
- Giambi C, Declich S, Finarelli AC, Pascucci MG, Salmaso S. Strategie vaccinali nazionali e regionali per la vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale: a che punto siamo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(11):iii-iv.
- Giannecchini S, Clausi V, Di Trani L, Falcone E, Terregino C, Toffan A, Cilloni F, Matrosovich M, Gambaryan A, Bovin NV, Delogu M, Capua I, Donatelli I, Azzi A. Molecular adaptation of an H7N3 wild duck influenza virus following experimental multiple passages in quail and turkey. *Virology*. 2010;408(2):167-73.
- Giansanti D, Cerroni F, Amodeo R, Filoni M, Giovagnoli MR. A pilot study for the integration of cytometry reports in digital cytology telemedicine applications. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):138-43.
- Giansanti D, Grigioni M, D'Avenio G, Morelli S, Maccioni G, Bondi A, Giovagnoli MR. Virtual microscopy and digital cytology: state of the art. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):115-22.
- Giansanti D, Grigioni M, Giovagnoli MR. Virtual microscopy and digital cytology: fact or fantasy? Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):113-4.
- Gigantesco A, Carbonari P, Appelgren EC, Del Re D, Cascavilla I. La promozione della salute mentale, del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva nelle scuola secondaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(05):7-10.
- Gigantesco A, Masocco M, Picardi A, Lega I, Conti S, Vichi M. Hospitalization for anorexia nervosa in Italy. *Rivista di psichiatria*. 2010;45(3):154-62.
- Gigantesco A, Morosini P. Mental health services accreditation in Italy. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(6):1157-63.
- Gigantesco A, Tarolla E, Del Re D. Un programma metodologicamente avanzato per la rilevazione della qualità percepita nei servizi di salute mentale [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, 1 Suppl):235.

- Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Marra V, Marrocco G, Vallasciani S, Figà Talamanca I. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offsprings. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2010;88(4):241-50.
- Giorgi C, Franconi R, Rybicki EP. Human papillomavirus vaccines in plants. *Expert review of vaccines*. 2010;9(8):913-24.
- Giovagnoli MR, Giarnieri E, Carico E, Giansanti D. How do young and senior cytopathologists interact with digital cytology? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):123-9.
- Giovannetti A, Rosato E, Renzi C, Maselli A, Gambardella L, Giammarioli AM, Palange P, Paoletti P, Pisarri S, Salsano F, Malorni V, Pierdominici M. Analyses of T cell phenotype and function reveal an altered T cell homeostasis in systemic sclerosis. Correlations with disease severity and phenotypes. *Clinical immunology*. 2010;137(1):122-33.
- Giufrè M, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Genetic characterization of the capsulation locus of *Haemophilus influenzae* serotype e. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(4):1404-7.
- Giufrè M, Graziani C, Accogli M, Cerquetti M. Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(6):1048.
- Giuliani A. Collective motions and specific effectors: a statistical mechanics perspective on biological regulation. *BMC genomics*. 2010;11(1Suppl):S2.
- Giuliani M, Longo B, Latini A, Prignano G, Monaco M, De Santis A, Impara G, Palamara G, Pantosti A. No evidence of colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-1-infected men who have sex with men. *Epidemiology and infection*. 2010;138(5):738-42.
- Giusti A. Coping, salute e malattia. L'approccio centrato sulla persona nella relazione di cura e di promozione della salute. Da persona a persona. *Rivista di studi Rogersiani*. 2010;(Giu):41-54.
- Glatz K, Danka J, Kucsera I, Pozio E. Human trichinellosis in Hungary from 1965 to 2009. *Parasite*. 2010;17(3):193-8.
- Gramiccia M, Di Muccio T, Fiorentino E, Scalone A, Bongiorno G, Cappiello S, Paparcone R, Foglia Manzillo V, Maroli MN, Gradoni L, Oliva G. Longitudinal study on the detection of canine Leishmania infections by conjunctival swab analysis and correlation with entomological parameters. *Veterinary parasitology*. 2010;171(3-4):223-8.
- Gramiccia M. The leishmaniasis in southern Europe. *VBORNET Newsletter*. 2010;8(Special issue).
- Grande S, Palma A, Luciani AM, Rosi A, Giovannini C, Saporà O, Cirrone GAP, Cuttone G, Di Rosa F, Viti V, Guidoni L. Irraggiamento con fasci di protoni terapeutici: effetti sul metabolismo cellulare esaminati mediante spettroscopia ¹H NMR. *Radiazioni, ricerca e applicazioni*. 2010;13(1-2).
- Grasso F, Mochi S, Accardi L, Di Bonito P, Giorgi C. Convegno Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 8-9 febbraio 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(06):11-4.
- Grazzini G, Pupella S, Lombardini L, Bosi A, Lanino E, Vassallo E, Lalatta F, Petrini C, Dagna Bricarelli F, Nanni Costa A. Le indicazioni cliniche alla raccolta di sangue da cordone ombelicale ad uso dedicato: attività istituzionale di valutazione dell'appropriatezza [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):S241.

Grazzini G, Pupella S, Lombardini L, Nanni Costa A. Il nuovo percorso normativo in materia di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale: un end point raggiunto [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s240-s241.

Grazzini G, Pupella S, Vaglio S, Liunbruno GM, Panetta V, Breda A, Rossi D, Zucchelli P, Velati C. Rischio e prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus in Italia [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s203-s204.

Grazzini G, Vaglio S. Le risorse umane per il sistema trasfusionale: necessità attuali e future [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s16.

Grazzini G. Transfusion medicine and proteomics: an alliance for blood quality and safety [proceedings]. *Blood transfusion*. 2010;8(3 Suppl):s6-s8.

Gremer L, De Luca A, Merbitz-Zahradnik T, Dallapiccola B, Morlot S, Tartaglia M, Kutsche K, Ahmadian MR, Rosenberger G. Duplication of Glu37 in the switch I region of HRAS impairs effector/GAP binding and underlies Costello syndrome by promoting enhanced growth factor-dependent MAPK and AKT activation. *Human molecular genetics*. 2010;19(5):790-802.

Gruppo di lavoro SIBioC, Bianchi V, Pacifici R, Palmi I, Pichini S, Vernocchi A, Merlini G, Ceriotti F, Plebani M, Gruppo di lavoro GFTI-SIMLA. Transferrina carboidrato-carente (CDT): strategie analitiche ed interpretative. *Biochimica clinica*. 2010;34(2):128-38.

Gruppo di Lavoro Tecnico dello Studio OBSERVANT, D'Errigo P, Seccareccia F, Grigioni M. OBSERVANT: studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Protocollo di studio. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(12):897-909.

Guaglianone E, Cardines R, Vuotto C, Di Rosa R, Babini V, Mastrantonio P, Donelli G. Microbial biofilms associated with biliary stent clogging. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2010;59(3):410-20.

Guandalini E, Gridelli S, Nicoletti M. Utilizzo dell'estratto di neem cake (*Azadiractha indica*) in acquacoltura biologica: prime valutazioni su un possibile impiego come antiparassitario [proceedings]. *I Quaderni ZooBioDi*. 2010;3:39-44.

Guastadisegni C, Kelly FJ, Cassee FR, Gerlofs-Nijland ME, Janssen NAH, Pozzi R, Brunekreef B, Sandstrom T, Mudway IS. Determinants of the pro-inflammatory action of ambient particulate matter in immortalised murine macrophages. *Environmental health perspectives*. 2010;118(12):1728-34.

Guastadisegni C, Ottini L, Colafranceschi M, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *European journal of cancer*. 2010;46(15):2788-98.

Guzzetta F, Miglio R, Santone G, Picardi A, Norcio B, Bracco R, de Girolamo G, PROGRES-Acute Group. First-ever admitted psychiatric inpatients in Italy: clinical characteristics and reasons contributing to admission. Findings from a national survey. *Psychiatry research*. 2010;176(1):62-8.

Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Lévy-Bruhl D, Tarrago D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gauci A, Pastore Celentano L, ECDC Country Experts for Pneumococcal Disease, Salmaso S, D'Ancona F, Pantosti A. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine*. 2010;28(23):3920-8.

Hendrichova I, Castelli M, Mastroianni C, Piredda M, Mirabella F, Surdo L, De Marinis MG, Heath T, Casale G. Pressure ulcers in cancer palliative care patients. *Palliative medicine*. 2010;24(7):669-73.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Amarian M, Aschenauer EC, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Measurement of azimuthal asymmetries associated with deeply virtual Compton scattering on an unpolarized deuterium target. *Nuclear physics B*. 2010;829:1-27.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Search for a two-photon exchange contribution to inclusive deep-inelastic scattering. *Physics letters B*. 2010;682:351-4.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avetissian A, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Transverse momentum broadening of hadrons produced in semi-inclusive deep-inelastic scattering on nuclei. *Physics letters B*. 2010;684:114-8.

Hess JR, Grazzini G. Blood proteomics and transfusion safety. *Journal of proteomics*. 2010;73(3):365-7.

Huber V, De Milito A, Harguindey S, Reshkin SJ, Wahl ML, Rauch C, Chiesi A, Pouyssègur J, Gatenby RA, Rivoltini L, Fais S. Proton dynamics in cancer. *Journal of translational medicine*. 2010;8:57.

Iannelli M, Inserra A, Di Donato RM, Teggi A, Siracusano A, Malena S, Boldrini R, Russo C, de Zorzi A, Villani A. Chemotherapy and surgery in children with cystic echinococcosis [letter]. *Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(7):681-2.

Iannitelli A, Caroti E, Bersani G, Branchi I, Cirulli F, Alleva E, Aloe L, Tirassa P. Pilot study on neurotrophin salivary levels in patients with major depression before and after escitalopram treatment [abstract]. *European neuropsychopharmacology*. 2010;20(3 Suppl):S350.

Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. *Toxicology and industrial health*. 2010;26(3):183-9.

Iazeolla M, Piscopo P, Crestini A, Rivabene R, Malvezzi Campeggi L, Di Fava R, Talarico G, Gasparini M, Greco A, Minghetti L, Vanacore N, Bruno G, Confaloni A. Peripheral biomarkers research based on a case-control study [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):194-5.

Imamovic L, Tozzoli R, Michelacci V, Minelli F, Marziano ML, Caprioli A, Morabito S. OI-57, a genomic island of Escherichia coli O157, is present in other seropathotypes of Shiga toxin-producing E. coli associated with severe human disease. *Infection and immunity*. 2010;78(11):4697-704.

Imperi M, Pataracchia M, Alfarone G, Baldassarri L, Orefici G, Creti R. A multiplex PCR assay for the direct identification of the capsular type (Ia to IX) of Streptococcus agalactiae. *Journal of microbiological methods*. 2010;80(2):212-4.

Iorio E, Ricci A, Bagnoli M, Pisanu ME, Castellano G, Di Vito M, Venturini E, Glunde K, Bhujwala Z, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Activation of phosphatidylcholine cycle enzymes in human epithelial ovarian cancer cells. *Cancer research*. 2010;70(5):2126-35.

Joya X, Pujadas M, Falcón M, Civit E, García-Algar O, Vall Combelles O, Pichini S, Luna A, de La Torre R. Gas chromatography-mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of drugs of abuse in human placenta at 12th week of gestation. *Forensic science international*. 2010;196(1-3):38-42.

Kanieff M, Rago G, Minelli G, Lamagni T, Sadicova O, Selb J, Vantarakis A, Conti S. The potential for a concerted system for the rapid monitoring of excess mortality throughout Europe. *Eurosurveillance*. 2010;15(43):19697.

Kondili LA, Çuko L, Chionne P, Candido A, Madonna E, Dentico P, Resuli B, Taliani G, Brunetto MR, Rapicetta M. Prevalence of hepatitis B, C and Delta virus infections in Albanian patients with chronic liver disease: evaluation of possible changes during the last 10 years. *European journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;22(2):167-71.

- Kovacs GG, Sánchez-Juan P, Strobel T, Schuur M, Poleggi A, Nocentini S, Giannattasio C, Belay G, Bishop M, Capellari S, Parchi P, Gelpi E, Gal A, Bakos A, Molnar MJ, Heinemann U, Zerr I, Knight RSG, Mitrová E, van Duijn CM, Budka H. Cathepsin D (C224T) polymorphism in sporadic and genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2010;24(1):104-7.
- Kozma TG, Martelli F, Verrucci M, Gutiérrez L, Migliaccio G, Sanchez M, Alfani E, Philipsen S, Migliaccio AR. Dynamic regulation of Gata1 expression during the maturation of conventional dendritic cells. *Experimental hematology*. 2010;38(6):489-503.
- Krackow S, Vannoni E, Codita A, Mohammed A, Cirulli F, Branchi I, Alleva E, Reichelt A, Willuweit A, Voikar V, Colacicco AM, Wolfer DP, Buschmann JUF, Safi K, Lipp HP. Consistent behavioral phenotype differences between inbred mouse strains in the IntelliCage. *Genes brain and behavior*. 2010;9(7):722-31.
- Krause G, Aavitsland P, Alpers K, Barrasa A, Bremer V, Helynck B, Perra A. Differences and commonalities of national field epidemiology training programmes in Europe. *Eurosurveillance*. 2010;14(43):19378.
- Kusolsuk T, Kamonrattanakun S, Wesanonthawech A, Dekumyoy P, Thaenkham U, Yoonuan T, Nuamtanong S, Sa-nguankiat S, Pubampen S, Maipanich W, Panitchakit J, Marucci G, Pozio E, Waikagul J. The second outbreak of trichinellosis caused by *Trichinella papuae* in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(6):433-7.
- La Grange LJ, Marucci G, Pozio E. *Trichinella zimbabwensis* in a naturally infected mammal. *Journal of helminthology*. 2010;84(1):35-8.
- La Rocca C, Mantovani A, Purificato I. Workshop Interferenti endocrini: dai biomarker alla valutazione del rischio. Il progetto PREVIENI. Istituto Superiore di Sanità. Roma 27 ottobre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(03):6-8.
- La Rosa G, Iaconelli M, Pourshaban M, Fratini M, Muscillo M. Molecular detection and genetic diversity of norovirus genogroup IV: a yearlong monitoring of sewage throughout Italy. *Archives of virology*. 2010;155(4):589-93.
- La Rosa G, Iaconelli M, Pourshaban M, Muscillo M. Detection and molecular characterization of noroviruses from five sewage treatment plants in central Italy. *Water research*. 2010;44(6):1777-84.
- La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Quantitative real-time PCR of enteric viruses in influent and effluent samples from wastewater treatment plants in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):266-73.
- La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Spuri Vennarucci V, Muscillo M. Molecular detection of Hepatitis E virus in sewage samples. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(17):5870-3.
- La Sala L, Fonda A, Bonadonna L, Milana MR. Bolle di sapone provenienti da Paesi extra UE: un possibile veicolo di infezioni nei bambini [abstract]. *Igiene e sanità pubblica*. 2010;3(Suppl):429.
- Lalle M, Bavassano C, Fratini F, Cecchetti S, Boisguerin P, Crescenzi M, Pozio E. Involvement of 14-3-3 post-translational modifications in *Giardia duodenalis* encystation. *International journal for parasitology*. 2010;40(2):201-13.
- Lalle M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. *Infectious disorders drug targets*. 2010;10(4):283-94.
- Lamberti A, Baglio G. Merenda sana o junk snack: giovani generazioni a un bivio. *Salute internazionale*. 2010;(10).

- Lamberti A, Spinelli A, Baglio G, Nardone P, Silani MT, Mastantuono E, Teti S, Menzano M T, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008. Il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: il ruolo della scuola primaria nella promozione di stili di vita salutari. Risultati 2008. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2010;22:555-62.
- Lamberti A, Spinelli A, Nardone P, Baglio G, Gruppo OKkio alla SALUTE. Risk factors for childhood obesity in Italy [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1):62.
- 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*. 2010;37(3):581-95.
- Lapi F, Gallo E, Giocaliere E, Vietri M, Baronti R, Pieraccini G, Tafi A, Menniti Ippolito F, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Acute liver damage due to *Serenoa repens*: a case report [letter]. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;69(5):558-60.
- Larsen S, Sorace A, Mancini L. Riparian bird communities as indicators of human impacts along Mediterranean streams. *Environmental management*. 2010;45(2):261-73.
- Latorre D, Puddu P, Valenti P, Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. *Toxins*. 2010;2(1):54-68.
- Lattanzio F, Mussi C, Scafato EP, Ruggiero C, Dell'Aquila G, Pedone C, Mammarella F, Galluzzo L, Salvioi G, Senin U, Carbonin P, Bernabei R, Cherubini A, ULISSE Study Group. Health care for older people in Italy: the U.L.I.S.S.E. Project (un link informatico sui servizi sanitari esistenti per l'anziano - A computerized network on health care services for older people). *Journal of nutrition, health and aging*. 2010;14(3):238-42.
- Laviola G, Marco Lopez EM, Adriani W, Macri S. Cervello adolescente: studi clinici e ricerca di base a confronto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(04):14-7.
- Lega I, Cascavilla I, Del Re D, Picardi A, Gigantesco A. Sentinel surveillance of severe mental disorders in Italy: the S.E.ME system [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, 1 Suppl):117.
- Lega I, Gigantesco A, Meduri FR. Sorveglianza sentinella dei disturbi mentali gravi e dei casi di suicidio: il progetto SEME. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(01):3-6.
- Lehmann G, Palmero P, Cacciotti I, Pecci R, Campagnolo L, Bedini R, Siracusa G, Bianco A, Camaioni A, Montanaro L. Design, production and biocompatibility of nanostructured porous HAp and Si-HAp ceramics as three-dimensional scaffolds for stem cell culture and differentiation. *Ceramics-Silikáty*. 2010;54(2):90-6.
- Leone L. Seminario Web 2.0 e medicina: come social network, podcast, wiki e blog trasformano la comunicazione, l'assistenza e la formazione in sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(02):13-5.
- Leopardi P, Cordelli E, Villani P, Cremona TP, Conti L, De Luca G, Crebelli R. Assessment of in vivo genotoxicity of the rodent carcinogen furan: evaluation of DNA damage and induction of micronuclei in mouse splenocytes. *Mutagenesis*. 2010;25(1):57-62.
- Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, Bouvier AM, Faivre J, Gatta G, EURO CARE Working Group. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *International journal of cancer*. 2010;126(12):2928-34.

- Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Estève J, Faivre J, EURO CARE Working Group. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *British journal of surgery*. 2010;97(2):235-9.
- Levi Setti PE, Albani E, Cesana A, Novara PV, Baggiani AM, Zannoni E, Morengi E, Arfuso V, Scaravelli G. Italian constitutional court modifications of a restrictive ART law significantly improve pregnancy rate [abstract]. *Human reproduction*. 2010;25(1 Suppl):i95-i96.
- Liumbruno GM, D'Alessandro A, Grazzini G, Zolla L. Blood-related proteomics. *Journal of proteomics*. 2010;73(3):483-507.
- Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood transfusion*. 2010;8(1):8-16.
- Llaquet H, Pichini S, Joya X, Papaseit E, Vall Combelles O, Klein J, García-Algar O. Biological matrices for the evaluation of exposure to environmental tobacco smoke during prenatal life and childhood. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;396(1):379-99.
- Loizzo S, Pieri M, Ferri A, Carrì MT, Zona C, Fortuna A, Vella S. Dynamic NAD(P)H post synaptic autofluorescence signals for the assessment of mitochondrial function in a neurodegenerative disease: monitoring the primary motor cortex of G93A mice, an amyotrophic lateral sclerosis model. *Mitochondrion*. 2010;10(2):108-14.
- Loizzo S, Vella S, Loizzo A, Fortuna A, Di Biase A, Salvati S, Frajese GV, Agrapart V, Morales RR, Spampinato S, Campana G, Capasso A, Galiotta G, Guarino I, Carta S, Carru C, Zinellu A, Ghirlanda G, Seghieri G, Renzi P, Franconi F. Sexual dimorphic evolution of metabolic programming in non-genetic non-alimentary mild metabolic syndrome model in mice depends on feed-back mechanisms integrity for pro-opiomelanocortin-derived endogenous substances. *Peptides*. 2010;31(8):1598-605.
- Longo E, Pitidis A. SINIACA: una risposta di sistema per la sorveglianza nazionale degli incidenti domestici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(11):3-7.
- Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer: metabolic and molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*. 2010;31(2):89-98.
- Lorenzetti S, Marcoccia D, Narciso L, Mantovani A. Cell viability and PSA secretion assays in LNCaP cells. A tiered in vitro approach to screen chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction within the ReProTect project. *Reproductive toxicology*. 2010;30(1):25-35.
- Lucarelli C, Dionisi AM, Torpdahl M, Villa L, Graziani C, Hopkins KL, Threlfall JE, Caprioli A, Luzzi I. Evidence for a second genomic island conferring multidrug resistance in a clonal group of strains of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and its monophasic variant circulating in Italy, Denmark, and the United Kingdom. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(6):2103-9.
- Lulli V, Romania P, Riccioni R, Boe A, Lo Coco F, Testa U, Marziali G. Transcriptional silencing of *Ets1* oncogene contributes to human granulocytic differentiation. *Haematologica*. 2010;95(10):1633-41.
- Luzi AM, De Mei B, Colucci A, Gallo P. Criteria for standardising counselling for HIV testing. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):42-50.
- Macri S, Laviola G, Leussis MP, Andersen SL. Abnormal behavioral and neurotrophic development in the younger sibling receiving less maternal care in a communal nursing paradigm in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):392-402.

Maggini M, Da Cas R, Lunghi C, Pricci F. Drug prescription monitoring system to estimate incidence and prevalence of type 1 diabetes [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(1 Suppl):S88.

Maggini M, Da Cas R, Lunghi C, Pricci F. Estimate of incidence and prevalence of type 1 diabetes using electronic drug prescription archives [abstract]. *Diabetologia*. 2010;53(1 Suppl):S142.

Maggini M, Lunghi C, Pricci F, Da Cas R. Stima della prevalenza e dell'incidenza del diabete tipo 1 nella popolazione con età 0-15 anni nella regione Lazio [abstract]. *Il Diabete*. 2010;1(1 Suppl):47.

Maggini M, Mamo C. Le disuguaglianze sociali nella malattia diabetica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(01):iii-iv.

Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, Aloisi F, Reynolds R. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2010;68(4):477-93.

Maio M, Nicolay HJM, Ascierio PA, Belardelli F, Camerini R, Colombo MP, Queirolo P, Ridolfi R, Russo V, Fonsatti E, Parmiani G, NIBIT. Seventh annual meeting of the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT), Siena, 1-3 October 2009 [proceedings]. *Cancer immunology and immunotherapy*. 2010;59(12):1895-901.

Malchiodi Albedi F, Contruscieri V, Raggi C, Fecchi K, Rainaldi G, Paradisi S, Matteucci A, Santini MT, Sargiacomo M, Frank C, Gaudiano MC, Diociaiuti M. Lipid raft disruption protects mature neurons against amyloid oligomer toxicity. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1802(4):406-15.

Malkesman O, Scattoni ML, Paredes D, Tragon T, Pearson B, Shaltiel G, Chen G, Crawley JN, Manji HK. The female urine sniffing test: a novel approach for assessing reward-seeking behavior in rodents. *Biological psychiatry*. 2010;67(9):864-71.

Mancini F, Boatta E, Vescio MF, Fanelli F, Salvatori FM, Passariello R, Cassone A, Ciervo A. Chlamydomyces pneumoniae infection in patients undergoing carotid artery stent. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010;23(4):1245-52.

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. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):317-22.

Mancini L, Marcheggiani S, Puccinelli C, Iaconelli M, D'Angelo AM, Pierdominici E, Formichetti P, Equestre M, Aulicino FA, Floris B, Rosselli P, Ammazalorso P, Le Foche M, Zaottini E, Fabiani C. A molecular approach for the impact assessment of fecal pollution in river ecosystems. *Toxicological and environmental chemistry*. 2010;92(3):581-91.

Manciocco A, Coluccio P, Passantino A. Considerations on psychophysical welfare of fish employed in scientific procedures and on Recommendation 2007/526/EC. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):198-203.

Mandaglio G, Mammoliti F, Manganaro M, Bellini V, Bocquet JP, Casano L, D'Angelo A, Di Salvo R, Fantini A, Franco D, Gervino G, Ghio F, Giardina G, Girolami B, Giusa A, Ignatov A, Lapik A, Levi Sandri P, Lleres A, Moricciani D, Mushkarenkov A, Nedorezov V, Randieri C, Rebreyend D, Rudnev N, Russo G, Schaerf C, Sperduto M, Sutura M, Turinge A, Vegna V, Briscoe WJ, Strakovsky II. Beam asymmetry S measurements of p - photoproduction on neutrons. *Physical review C*. 2010;82:045209.

Manganelli M, Scardala S, Stefanelli M, Vichi S, Mattei D, Bogianni S, Ceccarelli P, Corradetti E, Petrucci I, Gemma S, Testai E, Funari E. Health risk evaluation associated to Planktothrix rubescens: an integrated approach to design tailored monitoring programs for human exposure to cyanotoxins. *Water research*. 2010;44(5):1297-306.

- Mantovani A, Frazzoli C, Cubadda F. Organic forms of trace elements as feed additives: assessment of risks and benefits for farm animals and consumers. *Pure and applied chemistry*. 2010;82(2):393-407.
- Maranghi F, Lorenzetti S, Tassinari R, Moracci G, Tassinari V, Marcoccia D, Di Virgilio A, Eusepi A, Romeo A, Magrelli A, Salvatore M, Tosto F, Viganotti M, Antoccia A, Di Masi A, Azzalin G, Tanzarella C, Macino G, Taruscio D, Mantovani A. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice. *Reproductive toxicology*. 2010;29(4):427-32.
- Maranghi F, Tassinari R, Marcoccia D, Altieri I, Catone T, De Angelis G, Testai E, Mastrangelo S, Evandri MG, Bolle P, Lorenzetti S. The food contaminant semicarbazide acts as an endocrine disrupter: evidence from an integrated *in vivo/in vitro* approach. *Chemico-biological interactions*. 2010;183(1):40-8.
- Maraschini A, Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, Badoni G, Casali G, Musumeci F. Role of gender and age on early mortality after coronary artery bypass graft in different hospitals: data from a national administrative database. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2010;11(5):537-42.
- Marcheggiani S, Puccinelli C, Ciadamidaro S, Della Bella V, Carere M, Blasi MF, Pacini N, Funari E, Mancini L. Risks of water-borne disease outbreaks after extreme events. *Toxicological and environmental chemistry*. 2010;92(3):593-9.
- Marchei E, Farré M, Pardo R, García-Algar O, Pellegrini M, Pacifici R, Pichini S. Correlation between methylphenidate and ritalinic acid concentrations in oral fluid and plasma. *Clinical chemistry*. 2010;56(4):585-92.
- Marchei E, Farré M, Pardo R, García-Algar O, Pellegrini M, Pacifici R, Pichini S. Usefulness of sweat testing for the detection of methylphenidate after fast- and extended-release drug administration: a pilot study. *Therapeutic drug monitoring*. 2010;32(4):508-11.
- Marchei E, Farré M, Pellegrini M, García-Algar O, Vall Combelles O, Pacifici R, Pichini S. Pharmacokinetics of methylphenidate in oral fluid and sweat of a pediatric subject. *Forensic science international*. 2010;196(1-3):59-63.
- Marchei E, Pellegrini M, Rotolo MC, García-Algar O, Pichini S, Pacifici R. LC-MS/MS assay for the simultaneous quantification of licit and illicit drugs in breast milk [abstract]. *Biochimica clinica*. 2010;34(5):461.
- Marchei E, Pellegrini M, Rotolo MC, Pacifici R, Pichini S. A proposal for systematic toxicological analysis of non-allowed substances in seized pharmaceuticals and cosmetics [abstract]. *Biochimica clinica*. 2010;34(5):460.
- Marcon G, Piscopo P, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Rivabene R, Piras MR, Confaloni A, Giaccone G, Tagliavini F. Neuropathologic findings in a patient with PSEN2 A85V mutation in the blood but not in the brain [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(4):195.
- Marianelli C, Cifani N, Capucchio MT, Fiasconaro M, Russo M, La Mancusa F, Pasquali P, Di Marco V. A case of generalized bovine tuberculosis in a sheep. *Journal of veterinary diagnostic investigation*. 2010;22(3):445-8.
- Marianelli C, Cifani N, Pasquali P. Evaluation of antimicrobial activity of probiotic bacteria against *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar typhimurium 1344 in a common medium at different environmental conditions. *Research in microbiology*. 2010;161(8):673-80.
- Marinaro M, Mari V, Bellacicco AL, Tarsitano E, Elia G, Losurdo M, Rezza G, Buonavoglia C, Decaro N. Prolonged depletion of circulating CD4+ T lymphocytes and acute monocytosis after pantropic canine coronavirus infection in dogs. *Virus research*. 2010;152(1-2):73-8.

- Maroli MN, Gradoni L, Oliva G, Castagnaro M, Crotti A, Lubas G, Paltrinieri S, Roura X, Zini E, Zatelli A. Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010;236(11):1200-6.
- Marra E, Uva P, Viti V, Simonelli V, Dogliotti E, De Rinaldis E, Lahm A, La Monica N, Nicosia A, Ciliberto G, Palombo F. Growth delay of human bladder cancer cells by Prostate Stem Cell Antigen downregulation is associated with activation of immune signaling pathways. *BMC cancer*. 2010;10:129.
- Marsili D, Comba P, Bruno C, Calisti R, Marinaccio A, Mirabelli D, Papa L, Harari R. La prevención de las patologías del asbesto: perspectivas operativas de la cooperación italiana con los países de América Latina. *Revista de salud pública de Colombia*. 2010;12(4):682-92.
- Marta I. Principi attivi: ispezioni e certificazione. Il programma ispettivo dell'EDQM di produttori di APIs che hanno ottenuto il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP). *Notiziario chimico farmaceutico*. 2010;(Giu):142-8.
- Martelli F, Toma S, Di Bartolo I, Caprioli A, Ruggeri FM, Lelli D, Bonci M, Ostanello F. Detection of Hepatitis E Virus (HEV) in Italian pigs displaying different pathological lesions. *Research in veterinary science*. 2010;88(3):492-6.
- Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, Caputo V, Silvano M, Buscherini F, Consoli F, Ferrara G, Digilio MC, Cavaliere ML, van Hagen JM, Zampino G, van der Burgt I, Ferrero GB, Mazzanti L, Screpanti I, Yntema GH, Nillesen W, Savarirayan R, Zenker M, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *American journal of human genetics*. 2010;87(2):250-7.
- Martin-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*. 2010;15(1):15-22.
- Martire A, Ferrante A, Potenza RL, Armida M, Ferretti R, Pezzola A, Domenici MR, Popoli P. Remodeling of striatal NMDA receptors by chronic A2A receptor blockade in Huntington's disease mice. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):99-105.
- Martire A, Ferrante A, Potenza RL, Armida M, Ferretti R, Pezzola A, Domenici MR, Popoli P. Remodeling of striatal NMDA receptors by chronic A2A receptor blockade in Huntington's disease mice. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):99-105.
- Marucci G, La Rosa G, Pozio E. Incorrect sequencing and taxon misidentification: an example in the *Trichinella* genus. *Journal of helminthology*. 2010;84(3):336-9.
- Masocco M, Pompili M, Vanacore N, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R, Vichi M. Completed suicide and marital status according to the Italian region of origin. *Psychiatric quarterly*. 2010;81(1):57-71.
- Mastrobattista L, Pacifici R, Pichini S, Solimini R, Zuccaro P. Epidemiologia del fumo femminile in Italia. *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio*. 2010;25(3):134-7.
- Mattei D, Pino A, Bocca B, Alimonti A. Geographical distribution of reference values for blood metals in the Italian population [abstract]. *Trace elements in medicine*. 2010;11(2).
- Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Numerical model for estimating RF-induced heating on a pacemaker implant during MRI. Experimental validation. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2010;57(8):2045-52.

- Mattei E, Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Bartolini P. MRI-induced heating on patients with implantable cardioverter-defibrillators and pacemaker: role of lead structure [proceedings]. *IFMBE Proceedings*. 2010;29(Part 8):1007-10.
- Mattei F, Schiavoni G, Tough DF. Regulation of the immune cell homeostasis by type I interferons. *Cytokine & growth factor reviews*. 2010;21(4):227-36.
- Mattia M, Ferraina S, Del Giudice P. Dissociated multi-unit activity and local field potentials: a theory inspired analysis of a motor decision task. *Neuroimage*. 2010;52(3):812-23.
- Mazza M, Iulini B, Vaccari G, Acutis P, Martucci F, Esposito E, Peletto S, Barocci S, Chiappini B, Corona C, Barbieri I, Caramelli M, Agrimi U, Casalone C, Nonno R. Co-existence of classical scrapie and Nor98 in a sheep from an Italian outbreak. *Research in veterinary science*. 2010;88(3):478-85.
- Medda E, Cotichini R, Gruppo di lavoro del Registro nazionale gemelli. Stima dell'ereditabilità dell'aterosclerosi: uno studio del registro gemelli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(11):11-4.
- Medda E, De Angelis S, Cianfarani S, Olivieri A, The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Permanent congenital hypothyroidism in preterm, LBW and SGA babies: the data of the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism (CH) [abstract]. *Hormone research in paediatrics*. 2010;74(3 Suppl):161-2.
- Melchionna R, Di Carlo A, De Mori R, Cappuzzello C, Barberi L, Musarò A, Cencioni C, Fujii N, Tamamura H, Crescenzi M, Capogrossi Colognesi M, Napolitano M, Germani A. Induction of myogenic differentiation by SDF-1 via CXCR4 and CXCR7 receptors. *Muscle & nerve*. 2010;41(6):828-35.
- Mele A. Taglio cesareo solo quando serve. Linee guida SNLG-ISS. *Cittadino*. 2010.
- Meloni D, Manzardo E, Cavarretta MC, Peletto S, Agrimi U, Langeveldt J, Bossers A, Colussi S, Acutis P, Ingravalle F, Bozzetta E. Performances of three rapid post mortem tests for active surveillance of TSE in goats [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):204.
- Menegon M, Talha AA, Severini C, Elbushra SM, Mohamedani AA, Malik EM, Mohamed TA, Wernsdorfer WH, Majori G, Nour BYM. Frequency distribution of antimalarial drug resistance alleles among Plasmodium falciparum isolates from Gezira State, Central Sudan, and Gedarif State, Eastern Sudan. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(2):250-7.
- Menniti Ippolito F, Da Cas R, Rafaniello C, Traversa G, Multicenter Study Group on Safety of Drugs and Vaccines in Children. Multicentre study on adverse drug and vaccine reactions in children during A-H1N1 virus pandemic [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(1 Suppl):S320.
- Mercieri M, Pantosti A, Di Rosa R, Pantosti A, De Blasi RA, Pinto G, Arcioni R. Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(3):852-4.
- Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Lévy-Bruhl D, Lopalco P, Weber JT, Johansen K, Dematté L, Salmaso S, Stefanoff P, Greco D, Dorleans F. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Eurosurveillance*. 2010;15(44):19700.
- Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, Johansen K, Dematté L, Salmaso S, Stefanoff P, O'Flanagan D. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: Where we were in 2009? *Vaccine*. 2010;28(28):4470-7.
- Merola G, Gentili S, Tagliaro F, Macchia T. Determination of different recreational drugs in hair by HS-SPME and GC/MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397(7):2987-95.

Messineo V, Melchiorre S, Di Corcia A, Gallo P, Bruno M. Seasonal succession of *Cylindrospermopsis raciborskii* and *Aphanizomenon ovalisporum* blooms with *Cylindrospermopsis* occurrence in the volcanic Lake Albano, central Italy. *Environmental toxicology*. 2010;25(1):18-27.

Micheli A, Villa M, Gaddini L, Ledda A, Loddo L, Pettinau M, Songini M, Facchiano F, Pricci F. Gli AGE fluorescenti circolanti come marker della retinopatia diabetica in pazienti diabetici tipo 1 [abstract]. *Il Diabete*. 2010;1(1 Suppl):68.

Michelini Z, Galluzzo CM, Negri DRM, Leone P, Amici R, Bona R, Summa V, Di Santo R, Costi R, Pommier Y, Marchand C, Palmisano L, Vella S, Cara A. Evaluation of HIV-1 integrase inhibitors on human primary macrophages using a luciferase-based single-cycle phenotypic assay. *Journal of virological methods*. 2010;168(1-2):272-6.

Michelini Z, Negri DRM, Cara A. Integrase defective, nonintegrating lentiviral vectors. *Methods in molecular biology*. 2010;614:101-10.

Migliaccio G, Carella C. Toward an European harmonisation of the requirements for the first clinical use of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): Preclinical requirements for cell based medicinal products. *Pharmaceuticals policy and law*. 2010;12(1,2):35-40.

Migliaccio G, Migliaccio AR. Getting personal with B19 parvovirus. *Blood*. 2010;115(5):922-3.

Migliaccio G, Sanchez M, Masiello F, Tirelli V, Varricchio L, Whitsett C, Migliaccio AR. Humanized culture medium for clinical expansion of human erythroblasts. *Cell transplantation*. 2010;19(4):453-69.

Migliore L, Godeas F, De Filippis SP, Mantovi P, Barchi D, Testa C, Rubattu N, Brambilla G. Hormetic effect(s) of tetracyclines as environmental contaminant on *Zea mays*. *Environmental pollution*. 2010;158(1):129-34.

Migliore S, Esposito E, Pirisinu L, Marcon S, Di Bari MA, D'Agostino C, Chiappini B, Conte M, Vaccari G, Giordani F, De Grossi L, Agrimi U, Nonno R. Effect of PrP genotype and route of inoculation on the ability of discriminatory method to distinguish scrapie from sheep BSE [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):137.

Minardi V, Campostrini S, Carrozzi G, Possenti V, Bolognesi L, Sampaolo L, Sangiorgi D, Salmaso S. Il sistema PASSI: un'importante fonte informativa per il monitoraggio delle disuguaglianze. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(02):i-iii.

Mirabella F, Del Re D, Gigantesco A. Strumenti di promozione della salute mentale e di potenziamento della resilienza: presentazione di un programma per l'applicazione in ambito scolastico. *Rivista sperimentale di freniatria: la rivista dei servizi di salute mentale*. 2010;134(1):123-33.

Miraglia M, Brera C. III Congresso nazionale: Le micotossine nella filiera agro-alimentare e zootecnica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-30 settembre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(01):7-10.

Molatore S, Russo MT, D'Agostino VG, Barone F, Matsumoto Y, Albertini AM, Minoprio A, Degan P, Mazzei F, Bignami M, Ranzani GN. MUTYH mutations associated with familial adenomatous polyposis: functional characterization by a mammalian cell-based assay. *Human mutation*. 2010;31(2):159-66.

Molteni CG, te Kronnie G, Bicciato S, Villa T, Tartaglia M, Basso G, Biondi A, Cazzaniga G. PTPN11 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia occur as a secondary event associated with high hyperdiploidy [letter]. *Leukemia*. 2010;24(1):232-5.

Monaco M, Sanchini A, Grundmann H, Pantosti A. Vancomycin-heteroresistant phenotype in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates belonging to spa type 041. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2010;29(7):771-7.

- Monini M, Falcone E, Busani L, Romi R, Ruggeri FM. West Nile Virus: characteristics of an African virus adapting to the third millennium world. *Open virology journal*. 2010;4:42-51.
- Montemari A, Villa M, Senatore C, Parisi G, Varano M, Facchiano F, Pricci F, Bartoli M. Aumento del toll-like receptor 4 in retine post-mortem di soggetti diabetici e in cellule retiniche esposte a elevate concentrazioni di glucosio. *Il Diabete*. 2010;1(1 Suppl):27.
- Montieri S, Suffredini E, Ciccozzi M, Croci L. Phylogenetic and evolutionary analysis of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* isolates based on *toxR* gene sequence. *New microbiologica*. 2010;33(4):359-72.
- Morelli S, Grigioni M, Giovagnoli MR, Simone B, Giansanti D. Picture archiving and communication systems in digital cytology. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):130-7.
- Moreno A, Di Trani L, Alborali L, Vaccari G, Barbieri I, Falcone E, Sozzi E, Puzelli S, Ferri G, Cordioli P. First pandemic H1N1 outbreak from a pig farm in Italy. *Open virology journal*. 2010;4:52-66.
- Moretti U, Micheletti F, Costantini D, Opri S, Zanoni G. Regional pharmacovigilance centre and green channel consultation centre: a synergy in the monitoring of vaccines in the Veneto Region [abstract]. *Drug safety*. 2010;33(10):929.
- Morini L, Groppi A, Marchei E, Vagnarelli F, García-Algar O, Zuccaro P, Pichini S. Population baseline of meconium ethyl glucuronide and ethyl sulfate concentrations in newborns of nondrinking women in 2 Mediterranean cohorts. *Therapeutic drug monitoring*. 2010;32(3):359-63.
- Morini L, Marchei E, Vagnarelli F, García-Algar O, Groppi A, Mastrobattista L, Pichini S. Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in meconium and hair-potential biomarkers of intrauterine exposure to ethanol. *Forensic science international*. 2010;196(1-3):74-7.
- Morisco F, Stroffolini T, Mele A, Taliani G, Smedile A, Caronna S, Tosti ME, Niro G, Levrero M, Fiorillo MT, Amoroso DC, Ascione A, Caporaso N. Etiology of and risk factors for transient and persistent aminotransferase elevation in a population of virus-free blood donors: a multicentre study. *Digestive and liver disease*. 2010;42(6):441-5.
- Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, Massimiliani E, Mattivi A, Grilli E, Finarelli AC, Angelini P, Mancini P, Chikungunya Study Group. Knowledge, attitudes and practices survey after an outbreak of chikungunya infections. *International health*. 2010;2(3):223-7.
- Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, Massimiliani E, Mattivi A, Grilli E, Finarelli AC, Spataro N, Pierro AM, Seyler T, Macini P, Chikungunya Study Group. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: a seroprevalence survey. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;82(3):508-11.
- Moruzzi S, Pesenti-Gritti P, Brescianini S, Salemi M, Battaglia M, Ogliari A. Clumsiness and psychopathology: causation or shared etiology? A twin study with the CBCL 6-18 questionnaire in a general school-age population sample. *Human movement science*. 2010;29(2):326-38.
- Moschella F, Proietti E, Capone I, Belardelli F. Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1194:169-78.
- Mosconi P, Donati S, Colombo C, Senatore S. Role of hormone therapy in the management of menopause [letter]. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):442.
- Mura MC, De Felice M, Morlino R, Fuselli S. Short-term monitoring of benzene air concentration in an urban area: a preliminary study of application of Kruskal-Wallis non-parametric test to assess pollutant impact on global environment and indoor. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):444-50.

Musmeci L, Bellino M, Cicero MR, Falleni F, Piccardi A, Trinca S. The impact measure of solid waste management on health: the hazard index. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):293-8.

Muzii L, Magli MC, Gioia L, Scaravelli G, Ferraretti A, Gianaroli L. Whole DNA methylation in human oocytes evaluated by confocal laser scanning microscope [abstract]. *Human reproduction*. 2010;25(1 Suppl):i194-i195.

Napolitano R, Sansone M, Florida M, Cappelli C, Maruotti GM, Agangi A, Capone A, Mazzarelli LL, Martinelli P. Prevalence and characteristics of symptomatic and asymptomatic tuboovarian masses in women with HIV: an ultrasonographic study. *International journal of STD and AIDS*. 2010;21(7):472-6.

Nardone P, Lamberti A, Baglio G, Spinelli A, Binkin N, Gruppo OKkio alla SALUTE. Il livello socio-economico delle madri e l'errata percezione dello stato ponderale e della sedentarietà dei propri figli [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1):240.

Nardone P, Lamberti A, Baglio G, Spinelli A. Maternal education and prevalence of obesity among children [abstract]. *European journal of public health*. 2010;20(1 Suppl):248-9.

Negri DRM, Bona R, Michelini Z, Leone P, Macchia I, Klotman ME, Salvatore M, Cara A. Transduction of human antigen presenting cells with integrase defective lentiviral vector enables functional expansion of primed antigen specific CD8+ T cells. *Human gene therapy*. 2010;21(8):1029-35.

Negri DRM, Michelini Z, Baroncelli S, Spada M, Vendetti S, Bona R, Leone P, Klotman ME, Cara A. Nonintegrating lentiviral vector-based vaccine efficiently induces functional and persistent CD8+ T cell responses in mice. *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2010;2010:534501.

Negri DRM, Michelini Z, Cara A. Toward integrase defective lentiviral vectors for genetic immunization. *Current HIV research*. 2010;8(4):274-81.

Negri DRM, Riccomi A, Pinto D, Vendetti S, Rossi A, Cicconi R, Ruggiero P, Del Giudice G, De Magistris MT. Persistence of mucosal and systemic immune responses following sublingual immunization. *Vaccine*. 2010;28(25):4175-80.

Neri A, Mignogna G, Fazio C, Giorgi A, Schinà ME, Stefanelli P. Neisseria meningitidis rifampicin resistant strains: analysis of protein differentially expressed. *BMC microbiology*. 2010;10:246.

Nicolò C, Sali M, Di Sante G, Geloso MC, Signori E, Penitente R, Unjal S, Rinaldi M, Ingrosso L, Fazio VM, Chan BMC, Delogu G, Ria F. Mycobacterium smegmatis expressing a chimeric protein MPT64-proteolipid protein (PLP) 139-151 reorganizes the PLP-specific T cell repertoire favoring a CD8-mediated response and induces a relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of immunology*. 2010;184(1):222-35.

Nonno R, Di Bari MA, D'Agostino C, Rosone F, Marcon S, Esposito E, Conte M, Chiappini B, Palazzini N, Riccardi G, Vaccari G, De Grossi L, Agrimi U. Comparative susceptibility of sheep to scrapie and BSE might explain why the BSE agent does not circulate in the European sheep population [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):157.

Novelli L, Vianello M, Weimin H, Bonadonna L, Forte T. New developments in real-time kinematic water quality monitoring of lakes and river basins. *International journal of social ecology and sustainable development*. 2010;1(3):48-71.

Ogliari A, Spatola CAM, Presenti-Gritti P, Medda E, Penna L, Stazi MA, Battaglia M, Fagnani C. The role of genes and environment in shaping co-occurrence of DSM-IV defined anxiety dimensions in Italian twins aged 8-17. *Journal of anxiety disorders*. 2010;24(4):433-9.

Okong P, Kituuka N, Bassani L, Mbidde Tabaro M, Zanetto F, Birungi ME, Weimer LE, Tomasoni L, Castelli F, Giuliano M. Maternal HIV status and infant feeding practices among Ugandan women. *SAHARA J: journal of social aspects of HIV/AIDS Research Alliance*. 2010;7(1):24-9.

Oliva G, Roura X, Crotti A, Maroli MN, Castagnaro M, Gradoni L, Lubas G, Paltrinieri S, Zatelli A, Zini E. Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010;236(11):1192-8.

Olivieri A, De Angelis S, Dionisi S, D'Annunzio G, Locatelli M, Marinaro M, Bonato V, Amendola A, Songini M, Velluzzi F, Schirru C, Cotichini R, Stazi MA, Dotta F, Lorini R, Bottazzo G, Boirivant M. Serum transforming growth factor β 1 during diabetes development in non-obese diabetic mice and humans. *Clinical and experimental immunology*. 2010;162(3):407-14.

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Exploring the utility of a population-based registry of congenital hypothyroidism (CH): the model of the Italian national registry of infants with CH. *Hot thyroidology*. 2010;(2).

Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, Conti F, Alessandri C, Longo A, Garofalo T, Margutti P, Misasi R, Khamashta MA, Hughes GRV, Valesini G, Sorice M. Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;116(16):2960-7.

Ortu F, Weimer LE, Florida M, Manconi PE. Raltegravir, tenofovir, and emtricitabine in an HIV-infected patient with HCV chronic hepatitis, NNRTI intolerance and protease inhibitors-induced severe liver toxicity. *European journal of medical research*. 2010;15:1-3.

Osservatorio fumo, alcol e droga, Di Pucchio A, Pizzi E, Carosi G, Di Giovannandrea R, Gori P, Martucci L, Mastrobattista L, Mazzola M, Mortali C, Palmi I, Solimini R, Pacifici R, Zuccaro P. Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2009). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Strumenti di riferimento 10/S1).

Pace L, Vitale S, Dettori B, Palombi C, La Sorsa V, Belardelli F, Proietti E, Doria G. APC activation by IFN- α decreases regulatory T cell and enhances T cell functions. *Journal of immunology*. 2010;184(11):5969-79.

Paciello O, Wojcik S, Gradoni L, Oliva G, Trapani F, Iovane V, Politano L, Papparella S. Syrian hamster infected with *Leishmania infantum*: a new experimental model for inflammatory myopathies. *Muscle & nerve*. 2010;41(3):355-61.

Pagano L, Caira M, Offidani M, Martino B, Candoni A, Valentini CG, Specchia G, Nosari AM, Tosti ME, Leone G, Luppi M, Aversa F. Adherence to international guidelines for the treatment of invasive aspergillosis in acute myeloid leukaemia: feasibility and utility (SEIFEM-2008B study). *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(9):2013-8.

Pagano L, Fianchi L, Fanci R, Candoni A, Caira M, Posteraro B, Morselli M, Valentini CG, Farina G, Mitra ME, Offidani M, Sanguinetti M, Tosti ME, Nosari AM, Leone G, Viale P. Caspofungin for the treatment of candidaemia in patients with haematological malignancies. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(3):298-301.

Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, Larrauri A, Meijer A, Puzelli S, Rizzo C, Simonsen L, EPIA collaborators. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):997-1008.

Paggi MG, Vona R, Abbruzzese C, Malorni V. Gender-related disparities in non-small cell lung cancer. *Cancer letters*. 2010;298(1):1-8.

- Pajalunga D, Puggioni EMR, Mazzola A, Leva V, Montecucco A, Crescenzi M. DNA replication is intrinsically hindered in terminally differentiated myotubes. *PlosOne*. 2010;5(7):e11559.
- Palermo B, Del Bello D, Sottini A, Serana F, Ghidini C, Gualtieri N, Ferraresi V, Catricalà C, Belardelli F, Proietti E, Natali PG, Imberti L, Nisticò P. Dacarbazine treatment before peptide vaccination enlarges T-cell repertoire diversity of melan-A-specific, tumor-reactive CTL in melanoma patients. *Cancer research*. 2010;70(18):7084-92.
- Palli D, Polidoro S, D'Errico MR, Saieva C, Guarrera S, Calcagnile AS, Sera F, Allione A, Gemma S, Zanna I, Filomena A, Testai E, Caini S, Moretti R, Gomez Miguel MJ, Nesi G, Luzzi I, Ottini L, Masala G, Matullo G, Dogliotti E. Polymorphic DNA repair and metabolic genes: a multigenic study on gastric cancer. *Mutagenesis*. 2010;25(6):569-75.
- Palma A, Grande S, Rosi A, Luciani AM, Giovannini C, Saporà O, Guidoni L, Viti V. I segnali di 1H MRS del glutatione sono correlati alla radiosensibilità cellulare nei gliomi e nei carcinomi [abstract]. *Radiazioni, ricerca e applicazioni*. 2010;13(1-2).
- Palma C, Vendetti S, Cassone A. Role of 4-1BB receptor in the control played by CD8+ T cells on IFN- γ production by Mycobacterium tuberculosis antigen-specific CD4+ T cells. *PlosOne*. 2010;5(6):e11019.
- Palmi I, Di Pucchio A, Martucci L, Mastrobattista L, Di Giovannandrea R, Solimini R, Zuccaro P. Carte del rischio tra prevenzione e cura. Uno strumento di educazione sanitaria in più nelle mani dei sanitari. *Celsus. Prendersi cura della sanità*. 2010;2(Ott):52-3.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Ciccarelli P, De Sanctis Caiola P, Vannucchi S, Vanuzzo D, Urbinati S, Giampaoli S. IV conferenza nazionale sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14-15 aprile 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(09):16-9.
- Palmieri L, Rielli R, Dematté L, Donfrancesco C, La Terza G, De Sanctis Caiola P, Dima F, Lo Noce C, Giannelli AM, Brignoli O, Cuffari A, De Rosa M, Addis A, Laurendi G, Giampaoli S. Osservatorio del rischio cardiovascolare: primi risultati. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(2):154-61.
- Palombi L, Dorrucchi M, Zimba I, Scarcella P, Mancinelli S, Buonomo E, Guidotti G, Marazzi MC, Rezza G. Immunologic response to highly active antiretroviral therapy and mortality reduction in a cohort of human immunodeficiency virus-positive persons in Mozambique. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 2010;83(5):1128-32.
- Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, Crotti A, Maroli MN, Oliva G, Roura X, Zatelli A, Zini E. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010;236(11):1184-91.
- Palumbo G, Carcione A, Gigantesco A, Mirabella F, Conti L, Leoncini L, Morosini P. Routine outcomes evaluation in psychotherapy. A multidimensional self-filled tool by clients/patients. *World journal psychotherapy*. 2010;3(1):196-200.
- Palumbo G, Mattarei M, Vichi M, Salvaterra L, Tomasi M, Leoncini L, Mercurio A, Morosini P. Disturbi mentali gravi e utilizzo del servizio di salute mentale: un'indagine con la tecnica dell'informatore chiave. *Psichiatria di comunità*. 2010;9(3-4):150-4.
- Panusa A, Aldini G, Orioli M, Vistoli G, Rossoni G, Carini M. A sensitive and specific precursor ion scanning approach in liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry to detect methylprednisolone acetate and its metabolites in rat urine. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2010;24(11):1583-94.

- Panusa A, Orioli M, Aldini G, Carini M. A rapid and sensitive LC–ESI-MS/MS method for detection and quantitation of methylprednisolone and methylprednisolone acetate in rat plasma after intra-articular administration. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;51(3):691-7.
- Paolone M, Malace SP, Strauch S, Albayrak I, Arrington J, Berman BL, et al, Cisbani E, Garibaldi F. Polarization transfer in the $4\text{He}(e,e'p)3\text{H}$ reaction at $Q_2=0.8$ and 1.3 (GeV/c)². *Physical review letters*. 2010;105(7):072001(5).
- Papathanasopoulos MA, Vardas E, Wallis CL, Glashoff R, Buttò S, Poli G, Malnati M, Clerici M, Ensoli B. Characterization of HIV type 1 genetic diversity among south African participants enrolled in the AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) Study. *AIDS research and human retroviruses*. 2010;26(6):705-9.
- Paris L, Cecchetti S, Spadaro F, Abalsamo L, Lugini L, Pisanu ME, Iorio E, Natali PG, Ramoni C, Podo F. Inhibition of phosphatidylcholine-specific phospholipase C downregulates HER2 overexpression on plasma membrane of breast cancer cells. *Breast cancer research*. 2010;12(3):R27.
- Parlato S, Romagnoli G, Spadaro F, Canini I, Sirabella P, Borghi P, Ramoni C, Filesi I, Biocca S, Gabriele L, Belardelli F. LOX-1 as natural IFN- α -mediated signal for apoptotic cell uptake and antigen presentation in dendritic cells. *Blood*. 2010;115(8):1554-63.
- Pasetto R, Sampaolo L, Pirastu R. Measures of material and social circumstances to adjust for deprivation in small-area studies of environment and health: review and perspectives. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):185-97.
- Pasquale G, Fabbrocino S, Serpe L, Fiori M, Civitareale C, Stacchini P. Determination of the banned growth promoter moenomycin A in feed stuffs by liquid chromatography coupled to electrospray ion trap mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2010;24(7):1017-24.
- Pasquali P, Thornton A, Vendetti S, Pistoia C, Petrucci P, Tarantino M, Pesciaroli M, Ruggeri FM, Battistoni A, Shevach EM. CD4+CD25+ T regulatory cells limit effector T cells and favor the progression of brucellosis in BALB/c mice. *Microbes and infection*. 2010;12(1):3-10.
- Pellegrini M, Rotolo MC, La Grutta S, Cibella F, García-Algar O, Bacosi A, Cuttitta G, Pacifici R, Pichini S. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke in young adolescents following implementation of smoke-free policy in Italy. *Forensic science international*. 2010;196(1-3):97-100.
- Penna L, Brescianini S, Lucchini R, De Curtis M. Workshop I gemelli in età pediatrica: epidemiologia, clinica e psicologia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(04):11-3.
- Perissinotto E, Buja A, Maggi S, Enzi G, Manzato E, Scafato EP, Mastrangelo G, Frigo AC, Coin A, Crepaldi G, Sergi G, ILSA Working Group. Alcohol consumption and cardiovascular risk factors in older lifelong wine drinkers: the Italian longitudinal study on aging. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases*. 2010;20(9):647-55.
- Perra A, Cattaneo C, Contoli B, Maggio Cavallaro G, De Mei B. Use of KAP study to estimate effects of a nationwide communication pre-test directed to schoolchildren parents about nutrition and physical activity, Italy 2009 [abstract]. *European journal of public health*. 2010;20(1 Suppl).
- Petitto V, Serafini M, Gallo FR, Multari G, Nicoletti M. Alkaloids from *Glaucium flavum* from Sardinia. *Natural product research*. 2010;24(11):1033-5.
- Petrarca P, Ammendola S, Pasquali P, Battistoni A. The Zur-regulated ZinT protein is an auxiliary component of the high-affinity ZnuABC zinc transporter that facilitates metal recruitment during severe zinc shortage. *Journal of bacteriology*. 2010;192(6):1553-64.

- Petrela R, Kuneshka L, Foto E, Zavalani F, Gradoni L. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania: a retrospective analysis of 1,210 consecutive hospitalized patients (1995-2009). *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(9):e814.
- Petrini C, Gainotti G, Requena P. Personalism for public health ethics. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(02):204-9.
- Petrini C, Lanza C. La giustizia penale al bancone del ricercatore [letter]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(4):130.
- Petrini C, Lanza C. When accident is culpable and negligence fortuitous: international repercussions of national legal contortions in clinical trials [letter]. *Contemporary clinical trials*. 2010;31(5):405.
- Petrini C. Broad" consent, exceptions to consent and the question of using biological samples for research purposes different from the initial collection purpose. *Social science and medicine*. 2010;70(2):217-20.
- Petrini C. Appunti di storia e di giurisprudenza del testamento biologico. *Biologi italiani*. 2010;40(8):30-5.
- Petrini C. Aspetti di etica della raccolta, conservazione e utilizzo di cellule staminali del sangue cordonale. *Biologi italiani*. 2010;40(10):40-4.
- Petrini C. Cenni ai problemi di etica nella donazione non diretta (o "samaritana") di rene per il trapianto. *Biologi italiani*. 2010;40(5-6):34-6.
- Petrini C. Clinical trials with mentally disabled subjects: ethical issues in national and international documents. *Clinica terapeutica*. 2010;161(4):365-73.
- Petrini C. Coma, stato vegetativo e terminologia in evoluzione: implicazioni di etica. *Biologi italiani*. 2010;40(11):41-2.
- Petrini C. Ethical approaches to triage in public health emergencies. *Clinica terapeutica*. 2010;161(5):471-4.
- Petrini C. Ethical issues in translational research. *Perspectives in biology and medicine*. 2010;53(4):517-33.
- Petrini C. Ethical issues with informed consent from potential living kidney donors. *Transplantation proceedings*. 2010;42(4):1040-2.
- Petrini C. Ethical models in bioethics: theory and application in organ allocation policies. *Minerva medica*. 2010;101(6):445-56.
- Petrini C. Ethical, legal, and social implications of behavioral genetics. *AJOB neuroscience*. 2010;1(4):19.
- Petrini C. Ethics-based public health policy? [letter]. *American journal of public health*. 2010;100(2):197.
- Petrini C. Informed consent in experimentation involving mentally impaired persons: ethical issues. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):411-21.
- Petrini C. La ricerca traslazionale e le sue implicazioni di etica. *Biologi italiani*. 2010;40(7):22-4.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (Dicembre 2009). *Biologi italiani*. 2010;40(2):24-33.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (Febbraio 2010). *Biologi italiani*. 2010;40(4):29-35.

- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (Gennaio 2010). *Biologi italiani*. 2010;40(3):27-36.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (marzo-giugno 2010). *Biologi italiani*. 2010;40(9):34-40.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (novembre 2009). *Biologi italiani*. 2010;40(1):42-9.
- Petrini C. The clinical course of advanced dementia [letter]. *New England journal of medicine*. 2010;362(4):364.
- Petrini C. Theoretical models and operational frameworks in public health ethics. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(1):189-202.
- Petrini C. Triage in public health emergencies: ethical issues. *Internal and emergency medicine*. 2010;5(2):137-44.
- Petrini C. Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues. *Blood transfusion*. 2010;8(3):139-48.
- Petrucchi F, D'Ilio S, Violante N, Senofonte O, Majorani C. Depleted uranium in hair by isotope ratio quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry [abstract]. *Trace elements in medicine*. 2010;11(2):80.
- Picardi A, Lega I, Del Re D, Gigantesco A, Toccaceli V, Gaddini A, Crescenzi A, Cavallo A, Polistena B, Spandonaro F, Zerella M, Matteucci G, Tarsitani L, Caredda M, Biondi M, Cerbo M, Benedetti A, Pratali S, Cassano GB, Mauri M. Efficacia nella pratica e rapporto costi benefici di un programma di screening e gestione della depressione [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6, Suppl 1):236.
- Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Silano M, Nicolussi A, D'Inzeo S, Coppa A. Nuclear fluorescence serum reactivity on monkey oesophagus: a new antibody for the follow-up of coeliac disease? *Clinical and experimental immunology* 2010;161(3):417-425.
- Piccinini V, Catalano L, Vaglio S, Bandino R, Pupella S, Grazzini G. Le segnalazioni di allerta rapido nel sistema di emovigilanza [abstract]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s232-s233.
- Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Velati C, Grazzini G. Dieci anni di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione in Italia [abstract]. *Blood transfusion* 2010;8(2 Suppl):s232.
- Pichini S, Farré M, Abanades S, Pacifici R, Zuccaro P, Langohr K, de La Torre R. Immunomodulating properties of gamma-hydroxybutyrate (GHB), flunitrazepam and ethanol in 'club drugs' users. *Addiction biology*. 2010;15(3):336-45.
- Pichini S, Ventura R, Palmi I, Di Carlo S, Bacosi A, Langohr K, Abellan R, Pascual JA, Pacifici R, Segura J, Zuccaro P. Effect of physical fitness and endurance exercise on indirect biomarkers of growth hormone and insulin misuse: Immunoassay-based measurement in urine samples. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;53(4):1003-10.
- Pichini S. Pediatric intoxications. The clinical management of emergencies [abstract]. *Biochimica clinica*. 2010;34(5):365.
- Piconese S, Pittoni P, Burocchi A, Gorzanelli A, Carè A, Tripodo C, Colombo MP. A non-redundant role for OX40 in the competitive fitness of Treg in response to IL-2.. *European journal of immunology*. 2010;40(10):2902-13.

- Pierdominici M, Maselli A, Colasanti T, Giammarioli AM, Delunardo F, Vacirca D, Sanchez M, Giovannetti A, Malorni V, Ortona E. Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. *Immunology letters*. 2010;132(1-2):79-85.
- Pierleoni R, Menotta M, Antonelli A, Sfara C, Serafini G, Dominici S, Laguardia ME, Salis A, Damonte G, Banci L, Porcu M, Monini P, Ensoli B, Magnani M. Effect of the redox state on HIV-1 tat protein multimerization and cell internalization and trafficking. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;345(1-2):105-18.
- Pietrantonio A, Dofrelli E, Tinari A, Ammendolia MG, Puzelli S, Fabiani C, Donatelli I, Superti F. Bovine lactoferrin inhibits influenza A virus induced programmed cell death in vitro. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2010;23(3):465-75.
- Pietrella D, Rachini A, Torosantucci A, Chiani P, Brown AJP, Bistoni F, Costantino P, Mosci P, d'Enfert C, Rappuoli R, Cassone A, Vecchiarelli A. A β -glucan-conjugate vaccine and anti- β -glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as assessed by a novel in vivo imaging technique. *Vaccine*. 2010;28(7):1717-25.
- Pino A, Alimonti A, Conti ME, Bocca B. Iridium, platinum and rhodium baseline concentration in lichens from Tierra del Fuego (South Patagonia, Argentina). *Journal of environmental monitoring*. 2010;12(10):1857-63.
- Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P, ed. SENTIERI - Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: valutazione della evidenza epidemiologica. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6,Suppl 3):3-96.
- Pirillo MF, Palmisano L, Pellegrini M, Galluzzo CM, Weimer LE, Bucciardini R, Fragola V, Andreotti M, Marchei E, Pichini S, Vella S, Giuliano M. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor concentrations during treatment interruptions and the emergence of resistance: A substudy of the ISS-PART trial. *AIDS research and human retroviruses*. 2010;26(5):541-5.
- Pirisinu L, Di Bari MA, Marcon S, Vaccari G, D'Agostino C, Fazzi P, Esposito E, Galeno R, Langeveld JPM, Agrimi U, Nonno R. A new method for the characterization of strain-specific conformational stability of protease-sensitive and protease-resistant PrPSc. *PlosOne*. 2010;5(9):e12723.
- Pirisinu L, Esposito E, Migliore S, Di Bari MA, D'Agostino C, Fazzi P, Morelli L, Agrimi U, Nonno R. Discrimination of ovine BSE from classical scrapie, CH1641-like and Nor98 isolates by a novel conformational stability assay [abstract]. *Prion*. 2010;4(3):139.
- Pisani G, Cristiano K, Marino F, Luciani F, Bisso GM, Gaggioli A, Mele C, Pupella S, Grazzini G, Wirz M. External quality assessment programmes for detection of HCV RNA, HIV RNA and HBV DNA in plasma: improved proficiency of the participants observed over a 2-year period. *Vox sanguinis*. 2010;99(4):319-24.
- Piscopo P, Bernardi L, Adduci A, Gallo M, Malvezzi Campeggi L, Geracitano S, Talarico G, Anfossi M, Conidi ME, Smirne N, Vasso F, Maletta R, Curcio SAM, Mirabelli M, Menniti M, Clodomiro A, Bruno G, Frangipane F, Piras MR, Puccio G, Colao R, Vanacore N, Confaloni A, Bruni AC. Genetic susceptibility factors in dementia [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):197.
- Piscopo P, Marcon G, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Rivabene R, Piras MR, Giaccone G, Tagliavini F, Confaloni A. A patient with PSEN2 A85V mutation in blood but not in the brain [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):198.
- Piscopo P, Rivabene R, Adduci A, Mallozzi C, Malvezzi Campeggi L, Crestini A, Confaloni A. Hypoxia induces up-regulation of progranulin in neuroblastoma cell lines. *Neurochemistry international*. 2010;57(8):893-8.

- Piscopo P, Talarico G, Barbati S, Gasparini M, Malvezzi Campeggi L, Piacentini E, Piras MR, Bruno G, Confaloni A. SORL1 is a risk factor for Alzheimer's disease in an Italian population [abstract]. *Clinical neuropathology*. 2010;29(3):198.
- Piscopo P, Talarico G, Crestini A, Gasparini M, Malvezzi Campeggi L, Piacentini E, Lenzi GL, Bruno G, Confaloni A. A novel mutation in the predicted TM3 domain of the PSEN2 gene in an Italian pedigree with atypical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;20(1):43-7.
- Pitidis A, Dosi G, Giustini M, Marturano P, Taggi F. I costi sanitari e sociali derivanti dal mancato uso delle cinture di sicurezza in Italia. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza*. 2010;4(3).
- Pittaluga E, Costa G, Krasnowska E, Brunelli R, Lundeberg T, Porpora MG, Santucci D, Parasassi T. More than antioxidant: N-acetyl-L-cysteine in a murine model of endometriosis [letter]. *Fertility and sterility*. 2010;94(7):2905-8.
- Poirel L, Carattoli A, Bernabeu S, Bruderer T, Frei R, Nordmann P. A novel IncQ plasmid type harbouring a class 3 integron from Escherichia coli. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(8):1594-8.
- Polichetti A. La protezione dei lavoratori dagli effetti a lungo termine della radiazione ultravioletta [proceedings]. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*. 2010;32(4 Suppl):61-2.
- Poltronieri E, Castelli M, Di Benedetto C, Mazzocut M, Truccolo I, Cognetti G. Science, institutional archives and open access: an overview and a pilot survey on the Italian cancer research institutions. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2010;29(1):168.
- Pomerantz I, Bubis N, Allada K, Beck A, Beck S, Berman BL, et al, Cisbani E, Garibaldi F. Hard photodisintegration of a proton pair. *Physics letters B*. 2010;684:106-9.
- Pompili M, Innamorati M, Vichi M, Masocco M, Vanacore N, Lester D, Serafini G, Dominici G, Girardi P, De Leo D, Tatarelli R. Suicide prevention among youths. Systematic review of available evidence-based interventions and implications for Italy. *Minerva pediatrica*. 2010;62:507-35.
- Pompili M, Vichi M, Masocco M, Vanacore N, Innamorati M, Serafini G, Girardi P, De Leo D, Tatarelli R. Il suicidio in Italia. Aspetti epidemiologici e socio demografici. *Quaderni italiani di psichiatria*. 2010;29(2):41-50.
- Possenti A, Cherchi S, Bertuccini L, Pozio E, Dubey JP, Spano F. Molecular characterization of a novel family of cysteine-rich proteins of Toxoplasma gondii and ultrastructural evidence of oocyst wall localization. *International journal for parasitology*. 2010;40(14):1639-49.
- Presicce GA, Xu J, Gong G, Moreno JF, Chaubal S, Xue F, Bella A, Senatore EM, Yang X, Tian XC, Du F. Oocyte source and hormonal stimulation for in vitro fertilization using sexed spermatozoa in cattle. *Veterinary medicine international*. 2010;2011:145626.
- Prieto P, Hoffmann S, Tirelli V, Tancredi F, Gonzáles I, Bermejo M, De Angelis I. An exploratory study of two Caco-2 cell models for oral absorption: A report on their within-laboratory and between-laboratory variability, and their predictive capacity. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2010;38(5):367-86.
- Profumo E, Buttari B, Alessandri C, Conti F, Capoano R, Valesini G, Salvati B, Riganò R. Beta2-glycoprotein I is a target of T cell reactivity in patients with advanced carotid atherosclerotic plaques. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010;23(1):73-80.
- Profumo E, Buttari B, Tosti ME, Alessandri C, Valesini G, Marcuccio L, Tesori C, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Identification of IP-10 and IL-5 as proteins differentially expressed in human complicated and

uncomplicated carotid atherosclerotic plaques. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010;23(3):775-82.

Proietti E. Prevenzione secondaria del melanoma: una nuova strategia vaccinale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(07-08):3-5.

Psaila R, Ponti D, Ponzi M, Gigliani F, Battaglia PA. A small sequence in domain V of the mitochondrial large ribosomal RNA restores *Drosophila melanogaster* pole cell determination in UV-irradiated embryos. *Cellular & molecular biology letters*. 2010;15(3):365-76.

Puddu P, Latorre D, Valenti P, Gessani S. Immunoregulatory role of lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. *Biometals*. 2010;23(3):387-97.

Pupella S, Lombardini L. Gli standard di accreditamento nella raccolta di cellule staminali emopoietiche e nella gestione dell'unità donata [proceedings]. *Blood transfusion*. 2010;8(2 Suppl):s59-s61.

Pupella S, Piccinini V, Catalano L, Grazzini G. Primi dati del sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) [proceedings]. *Blood transfusion*. 2010;8(Suppl 2):s43-s44.

Puzelli S, Buonaguro FM, Facchini M, Palmieri A, Calzoletti L, De Marco MA, Arace P, De Campora E, Esposito C, Cassone A, Rezza G, Donatelli I, Surveillance Group for Pandemic A (H1N1) 2009 Influenza Virus in Italy, Campania H1N1 Task Force. Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(6):2298-300.

Puzelli S, Facchini M, Spagnolo D, De Marco MA, Calzoletti L, Zanetti AR, Fumagalli R, Tanzi ML, Cassone A, Rezza G, Donatelli I, Surveillance Group for Pandemic A (H1N1) 2009 Influenza Virus in Italy. Transmission of hemagglutinin D222G mutant strain of pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(5):863-5.

Quaglione R, Calcagnini G, Censi F, Piccirilli F, Iannucci L, Raveggi M, Biancalana G, Bartolini P. Autonomic function during closed loop stimulation and fixed rate pacing: heart rate variability analysis from 24-hour Holter recordings. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2010;33(3):337-42.

Raffaghello L, Safdie MF, Bianchi G, Dorff T, Fontana L, Longo VD. Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell cycle*. 2010;9(22):4474-6.

Raimondo M, Dorrucchi M, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Vescio MF, Suligo B. A review of the HIV epidemic in Europe. *European infectious disease*. 2010;4(2):22-5.

Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson J, Stevenson DA, et al, Tartaglia M. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: From bedside to bench and back [proceedings]. *American journal of medical genetics. Part A*. 2010;152A(1):4-24.

Reesink HW, Panzer S, Gonzalez CA, Lena N, Muntaabski P, Gimbatti S, et al, Grazzini G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S. Haemovigilance for the optimal use of blood products in the hospital. *Vox sanguinis*. 2010;99(3):278-93.

Reig R, Mattia M, Compte A, Belmonte C, Sanchez-Vives MV. Temperature modulation of slow and fast cortical rhythms. *Journal of neurophysiology*. 2010;103(3):1253-61.

Renda MC, Giambona A, Fecarotta M, Leto F, Makrydimas G, Renda D, Damiani G, Jakil MC, Picciotto F, Piazza A, Valtieri M, Maggio A. Embryo-fetal erythroid megaloblasts in the human coelomic cavity. *Journal of cellular physiology*. 2010;225(2):385-9.

- Reuter G, Zimsek-Mijovski J, Poljsak-Prijatelj M, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Kantala T, Maunula L, Kiss I, Kecskeméti S, Halaihel N, Buesa J, Johnsen C, Larsen LE, Koopmans M, Böttiger B. Incidence, diversity and molecular epidemiology of sapoviruses in swine across Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(2):363-8.
- Rezza G. Laboratory diagnosis of HIV infection and access to HIV testing in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):3.
- Riccardo F, Alfonsi V, Fabiani M, Dente MG, Declich S, EpiSouth Network. EpiSouth: a new voice in communicable disease epidemiology in the Mediterranean and Balkans [abstract]. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(2 Suppl):S561.
- Riccardo F, Dente MG, Fabiani M, Alfonsi V, Ranghiasi A, Nacca G, Appelgren EC, Meduri FR, Bolli M, Martelli G, Declich S, EpiSouth Network. EPISOUTH: network for communicable disease control in southern Europe and Mediterranean countries. Convegno Health Threats in the European Union. Atti 2010;103-109.
- Ricci ML, Fontana S, Bella A, Gaggioli A, Cascella R, Cassone A, Scaturro M. A preliminary assessment of the occupational risk of acquiring the Legionnaires' disease for people working in the telephone manholes, a new workplace environment for Legionella growth. *American journal of infection control*. 2010;38(7):540-5.
- Ricci Vitiani L, Mollinari C, Di Martino S, Biffoni M, Pillozzi E, Pagliuca A, De Stefano MC, Circo R, Merlo D, De Maria R, Garaci E. Thymosin β 4 targeting impairs tumorigenic activity of colon cancer stem cells. *FASEB journal*. 2010;24(11):4291-301.
- Ricci Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, Maira G, Parati EA, Stassi G, Larocca LM, De Maria R. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells [letter]. *Nature*. 2010;468(7325):824-8.
- Ricciardi C. Responsabilità sociali e individuali: stili di vita e rischi per la salute. *Sicurezza sanitaria*. 2010;17(109):4-10.
- Riccieri V, Alessandri C, Germano V, Guiducci S, Rogai V, Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Ortona E, Matucci Cerinic M, Valesini G. Nedd5, a novel autoantigen in systemic sclerosis: is it a marker of more severe disease? [letter]. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):314-5.
- Ricketts KD, Yadav R, Rota MC, Joseph C. Characteristics of reoffending accommodation sites in Europe with clusters of Legionnaires' disease, 2003-2007. *Eurosurveillance*. 2010;15(40):19680.
- Ristori G, Mechelli R, Anderson J, Mengoni F, Sauzullo I, Annibali V, Cannoni S, Aloisi F, James Judith A, Salvetti M. Antiviral immune response in patients with multiple sclerosis, healthy siblings and twins [letter]. *Multiple sclerosis*. 2010;16(12):1527-8.
- Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology*. 2010;74(10):839-45.
- Riva C, Caramma I, Lai A, Corvasce S, Violin M, Dehò L, Prati F, Rossi C, Colombo MC, Capetti A, Franzetti M, Rossini V, Tambussi G, Ciccozzi M, Suligoì B, Mussini C, Rezza G, Balotta C. Transmitted HIV type 1 drug resistance and non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients of the 1992 to 2005 in Italy. *AIDS research and human retroviruses*. 2010;26(1):41-9.
- Rizzo C, Caporali MG, Rota MC. Pandemic influenza and Pneumonia due to Legionella pneumophila: a frequently underestimated coinfection [letter]. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(1):115.

Rizzo C, Rota MC, Bella A, Alfonsi V, Declich S, Caporali MG, Ranghiasi A, Lapini G, Piccirella S, Salmaso S, Montomoli E. Cross-reactive antibody responses to the 2009 A/H1N1v influenza virus in the Italian population in the pre-pandemic period. *Vaccine*. 2010;28(20):3558-62.

Rizzo C, Rota MC, Bella A, Giannitelli S, De Santis S, Nacca G, Pompa MG, Vellucci L, Salmaso S, Declich S. Response to the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Italy. *Eurosurveillance*. 2010;15(49):19744.

Rizzo C, Rota MC. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2010-2011. *Medico e bambino*. 2010;29(8):504-7.

Roccaldo R, Bevilacqua N, Martone D, Censi L, Spinelli A, Lamberti A, Baglio G, Fabbri I, Toti E, D'Addressa D. Children's breakfast: a qualitative approach is not enough to evaluate its adequacy [abstract]. *Obesity reviews*. 2010;11(1 Suppl):76.

Rodolico C, Barca E, Fenicia L, Anniballi F, Sinardi AU, Girlanda P. Wound botulism in drug users: a still underestimated diagnosis. *Neurological sciences*. 2010;31(6):825-7.

Rodomonte A, Gaudio MC, Antoniella E, Lucente D, Crusco V, Bartolomei M, Bertocchi P, Manna L, Valvo L, Alhaique F, Muleri N. Counterfeit drugs detection by measurement of tablets and secondary packaging colour. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;53(2):215-20.

Roi GS, Mosconi G, Capelli I, Cuna V, Persici E, Parigino M, Pisoni D, Todeschini P, Nanni Costa A, Stefoni S. Alpine skiing and anaerobic performance in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2010;42(4):1029-31.

Rolle L, Arduino C, Timpano M, Ceruti C, Sedigh O, Negro CLA, Galletto E, Fontana D, Scaravelli G. Azoospermia secretoria: possibile ruolo delle varianti del recettore degli androgeni [abstract]. *Journal of andrological sciences*. 2010;17(3):31.

Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Peragallo M, D'Ancona F, Pompa MG, Majori G. Incidence of malaria and risk factors in Italian travelers to malaria endemic countries. *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(3):144-54.

Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Pompa MG, Majori G. Malaria surveillance in Italy: the 2000-2008 national pattern of imported cases. *Giornale italiano di medicina tropicale*. 2010;15(1-4):35-8.

Romi R, Gramiccia M. Endemic and emerging arthropod borne diseases in Italy: a short review also in the light of the 5-year EU EDEN project findings [proceedings]. *Parassitologia*. 2010;52(1-2):21-5.

Romi R. Arthropod borne diseases in Italy: from a neglected matter to an emerging health problem. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):436-43.

Rosato S, Seccareccia F, D'Errigo P, Fusco D, Maraschini A, Badoni G, Perucci CA. Thirty-day mortality after AMI: effect modification by gender in outcome studies. *European journal of public health*. 2010;20(4):397-402.

Rossi L, Bartoletti R, Mengarelli M, Boccia AG, Gemini L, Mazzoli L, Giannini L, Scaravelli G. Reproductive culture and young generations: communication strategies of fertility preservation [abstract]. *Human reproduction*. 2010;25(1 Suppl):i267.

Rota MC, Caporali MG, Giannitelli S, Mandarinò G, Scaturro M, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(09):3-9.

- Rubbiani M, Fornarelli L, Bascherini S, Binetti R. Application of the dangerous Preparation Directive: consequences on plant protection products in the internal market. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(01):89-95.
- Rubbiani M. Survey among agricultural workers about interpretation of plant protection product labels and safety data sheets. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(03):323-9.
- Ruggieri A, Barbati C, Malorni V. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. *International journal of cancer*. 2010;127(3):499-504.
- Salacone P, Sebastianelli A, Fiori C, Sacchetto R, Marcucci I, Marcucci A, Pacini N, Tulli L, Bauco S, Arduini M, Forte F, Rago R, Scaravelli G. La prevalenza delle disfunzioni sessuali nelle coppie infertili: studio osservazionale prospettico [abstract]. *Journal of andrological sciences*. 2010;17(3):54.
- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, Nisini R, Biselli R, Ferlito C, Podestà E, Cappella A, Milanetti F, Rossi F, Amodeo R, Tabacco F, Di Rosa R, Laganà B, D'Amelio R. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: Safety and immunogenicity. *Clinical immunology*. 2010;134(2):113-20.
- Salfa MC, Regine V, Giuliani M, Ferri M, Suligo B. La sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse basata su una rete di laboratori: 16 mesi di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(10):11-5.
- Salmaso S, Perra A. L'elaborazione dei Piani Regionali di Prevenzione 2010-2012 attraverso la creazione di una comunità di pratica nazionale: una sfida per il Paese. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(07-08):iii-iv.
- Sánchez-Pérez M, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C, CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of oncology*. 2010;21(3 Suppl):iii30-iii36.
- Sanchez-Vives MV, Mattia M, Compte A, Perez-Zabalza M, Winograd M, Descalzo VF, Reig R. Inhibitory modulation of cortical up states. *Journal of neurophysiology*. 2010;104(3):1314-24.
- Sanna ML, Maccioni E, Vigo S, Faggi C, Cirilli R. Application of an immobilised amylose-based chiral stationary phase to the development of new monoamine oxidase B inhibitors. *Talanta*. 2010;82(1):426-31.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F, HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
- Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi L, Contaldo F. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition: an 11-year follow-up study. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2010;34(3):254-62.
- Scafato E. Alcohol and the elderly. The time to act is now! *European journal of public health*. 2010;20(6):1617-8.
- Scafato E. Anziani, la zona oscura della prevenzione. *Il Sole 24 Ore Sanità*. 2010;16 marzo 2010:
- Scapocchi S, Nesi M, Matucci R, Bellucci C, Buccioni M, Dei S, Guandalini L, Manetti D, Martelli C, Martini E, Marucci G, Orlandi F, Romanelli MN, Teodori E, Cirilli R. Synthesis, affinity profile and functional activity of potent chiral muscarinic antagonists with a pyrrolidinylfuran structure. *Journal of medicinal chemistry*. 2010;53(1):201-7.

- Scaravelli G, De Luca R, D'Aloja P, Vigilano V, Mayorga JM, Bolli S, Spoletini R, Fiaccavento S. Assisted reproductive technology in Italy: results from the Italian ART Register 2005 - 2007 [abstract]. *Human reproduction*. 2010;25(1 Suppl):i195.
- Scattoni ML, Gasparini L, Alleva E, Goedert M, Calamandrei G, Spillantini MG. Early behavioural markers of disease in P301S tau transgenic mice. *Behavioural brain research*. 2010;208(1):250-7.
- Scazzocchio B, Del Cornò E, Vari R, Filesi C, Galvano F, D'Archivio M, Fiani ML, Sestili P, Masella R, Gessani S. The anti-inflammatory effects of polyphenols on human adipocytes and innate immune cells isolated from visceral fat. *Proceedings of the nutrition society*. 2010;69(OCE3):E249.
- Sciahbasi A, Arcieri R, Quarto M, Pendenza G, Lanzillo C, Summaria F, Romagnoli E, Commisso C, Penco M, Liroy E. Impact of chronic aspirin and statin therapy on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Preventive cardiology*. 2010;13(1):18-22.
- Sellitri C, Galati F, Knijn A, Borroni R, Ciccaglioni G, Rossi P, Roazzi P. Gestione informatizzata della qualità nei laboratori di prova: norma, strumenti e formazione per gli operatori. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;23(09):13-5.
- Senatore EM, Xu J, Suarez Novoa MV, Gong G, Lin T, Bella A, Moreno JF, Mannino ME, Tian X, Presicce GA, Wu S-C, Du F. Improved in vitro development of OPU-derived bovine (*Bos taurus*) embryos by group culture with agarose-embedded helper embryos. *Theriogenology*. 2010;74(9):1643-51.
- Senatore S, Donati S, Ronconi A. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study [abstract]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(5-6 Suppl 1):122.
- Senatore S, Donati S, Satolli R, Colombo C, Mosconi P. A community health programme to promote women's knowledge of postmenopausal hormone therapy [abstract]. *European journal of public health*. 2010;20(1 Suppl):268.
- Serafini B, Severa M, Columba Cabezas S, Rosicarelli B, Veroni C, Chiappetta G, Magliozzi R, Reynolds R, Coccia EM, Aloisi F. Epstein-Barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2010;69(7):677-93.
- Serraino D, Bruzzone S, Zucchetto A, Suligoi B, De Paoli A, Pennazza S, Camoni L, Dal Maso L, De Paoli P, Rezza G. Elevated risks of death for diabetes mellitus and cardiovascular diseases in Italian AIDS cases. *AIDS research and therapy*. 2010;7:11.
- Serraino D, De Paoli A, Zucchetto A, Pennazza S, Bruzzone S, Spina M, De Paoli P, Rezza G, Dal Maso L, Suligoi B. The impact of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma on mortality of people with AIDS in the highly active antiretroviral therapies era. *Cancer epidemiology*. 2010;34(3):257-61.
- Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease [editorial]. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(16):1939-42.
- Silvestrini F, Lasonder E, Olivieri A, Camarda G, Schaijk BV, Sanchez M, Younis Younis S, Sauerwein R, Alano P. Protein export marks the early phase of gametocytogenesis of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Molecular and cellular proteomics*. 2010;9(7):1437-48.
- Skirnisson K, Marucci G, Pozio E. *Trichinella nativa* in Iceland: an example of *Trichinella* dispersion in a frigid zone. *Journal of helminthology*. 2010;84(2):182-5.
- Smolders R, Alimonti A, Cerna M, Den Hond E, Kristiansen J, Palkovicova L, Ranft U, Seldén AI, Telisman S, Schoeters G. Availability and comparability of human biomonitoring data across Europe: A case-study on blood-lead levels. *Science of the total environment*. 2010;408(6):1437-45.

- Soavi L, Stellini R, Signorini L, Antonini B, Pedroni P, Zanetti L, Milanese B, Pantosti A, Matteelli A, Pan A, Carosi G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(2):346-8.
- Solfrizzi V, Scafato EP, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Vendemiale G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Capurso A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia. The Italian longitudinal study on ageing. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2010;81(4):433-40.
- Sorice M, Matarrese P, Manganelli V, Tinari A, Giammarioli AM, Mattei V, Misasi R, Garofalo T, Malorni V. Role of GD3-CLIPR-59 association in lymphoblastoid T cell apoptosis triggered by CD95/Fas. *PlosOne*. 2010;5(1):e8567.
- Spigaglia P, Barbanti F, Dionisi AM, Mastrantonio P. Clostridium difficile isolates resistant to fluoroquinolones in Italy: emergence of PCR-ribotype 018. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(8):2892-6.
- 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*. 2010;24(2):61-7.
- Spinelli A, Nardone P, Lamberti A, Baglio G, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008. Strategie differenziate nelle popolazioni target: i bambini. *Giornale italiano di cardiologia*. 2010;11(5 Suppl 3):875-95.
- Spinelli A. OKkio alla SALUTE. *Il Medico pediatra*. 2010;(3):43-5.
- Starnino S, Dal Conte I, Matteelli A, Galluppi E, Cusini M, Di Carlo A, Delmonte S, Stefanelli P. Trend of ciprofloxacin resistance in Neisseria gonorrhoeae strains isolated in Italy and analysis of the molecular determinants. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2010;67(4):350-4.
- Starnino S, Leuzzi R, Ghisetti V, De Francesco MA, Cusini M, Impara G, Galluppi E, Pizza M, Stefanelli P. Molecular analysis of two novel Neisseria gonorrhoeae virulent components: the Macrophage infectivity potentiator (MIP) and the Outer membrane protein A (OmpA). *New microbiologica*. 2010;33(2):167-70.
- Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2010;46(04):389-99.
- Storani D, Gentile M, Cavicchi M, Venettoni S, Rizzato L, Di Ciaccio P, Nanni Costa A. Formazione... ieri, oggi e domani. *Trapianti*. 2010;(3):123-6.
- Straface E, Gambardella L, Canali E, Metere A, Gabrielli N, Arcieri R, Mattatelli A, Lista P, Agati L, Malorni V. P-Selectin as a new gender associated biomarker in patients with metabolic syndrome [letter]. *International journal of cardiology*. 2010;145(3):570-1.
- Straface E, Gambardella L, Metere A, Marchesi A, Palumbo G, Cortis E, Villani A, Pietraforte D, Viora M, Malorni V, Del Principe D. Oxidative stress and defective platelet apoptosis in naive patients with Kawasaki disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;392(3):426-30.
- Stroffolini T, Cotticelli G, Medda E, Niosi M, Del Vecchio-Blanco C, Addolorato G, Petrelli E, Salerno MT, Picardi A, Bernardi M, Almasio P, Bellentani S, Surace LA, Loguercio C. Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver international*. 2010;30(6):867-70.
- Stuart ME, Papini D, Benvenuti F, Nerattini M, Roccato E, Macellari V, Stanhope SJ, Macko RF, Weinrich M. Methodological issues in monitoring health services and outcomes for stroke survivors: A case study. *Disability and health journal*. 2010;3(4):271-81.

Sturniolo G, Mondello P, Bruno S, Bonfatto OE, Frattima S, Albanese A, Restivo R, Liberti G, Pasquali P, Marianelli C. Neurobrucellosis associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with resultant diabetes insipidus and hypothyroidism. *Journal of clinical microbiology* 2010;48:3806-3809.

Suffredini E, Cozzi L, Ciccaglioni G, Croci L. Evaluation of two real time RT-PCR methods for norovirus GI and GII detection in live bivalve molluscs [abstract]. *Journal of biotechnology* 2010;150(Suppl):S541.

Suligo B, Boros S, Camoni L, Lepore D, Occhiodoro V. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2008 e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;23(04):3-27.

Suligo B, Raimondo M, Fanales BE, Buttò S. The epidemic of HIV infection and AIDS, promotion of testing, and innovative strategies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;46(01):15-23.

Suligo B, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Camoni L. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection in blood donations in Europe and Italy. *Blood transfusion* 2010;8(3):178-185.

Tabano S, Castiglioni M, Gazzano G, Colapietro P, Bonaparte E, Miozzo M, Sirchia S, Gallina A, Contalbi C, Nerva F, Colpi GM, Scaravelli G. L'espressione del gene ESX1 è un marcatore di spermatogenesi residua in pazienti azoospermici [abstract]. *Journal of andrological sciences* 2010;17(3):32.

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Pitidis A, Crenca A, Cedri C, Marturano P. Le conseguenze sanitarie del mancato uso delle cinture di sicurezza in Italia. *Il Centauro* 2010;16(141):38-42.

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Pitidis A, Crenca A, Cedri C, Marturano P. Le conseguenze sanitarie del mancato uso delle cinture di sicurezza in Italia. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza* 2010;4(3):4-13.

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Pitidis A, Crenca A, Cedri C, Marturano P. Stima indicativa delle conseguenze sanitarie dell'uso del telefono cellulare durante la guida in Italia. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza* 2010;4(5):6-12.

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Pitidis A, Marturano P. Un modello di intervento rapido per elevare stabilmente l'uso delle cinture di sicurezza. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza* 2010;4(5):20-25.

Taggi F. Conoscere per deliberare: alcune riflessioni sui contenuti dell'Annuario 2010 dell'ASAPS. *Il Centauro* 2010;16(140):42-44.

Taggi F. L'identificazione dei conducenti pericolosi: un problema di "memoria". *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza* 2010;4(5):41-46.

Taggi F. Road Safety: objective of the European Union for 2010 and assessment criteria. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2010;22(2):109-112.

Talarico G, Piscopo P, Gasparini M, Salati M, Pignatelli M, Pietracupa S, Malvezzi Campeggi L, Crestini A, Boschi S, Lenzi GL, Confaloni A, Bruno G. The London APP mutation (Val717Ile) associated with early shifting abilities and behavioral changes in two Italian families with early-onset Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2010;29(6):484-490.

Talarico G, Piscopo P, Piacentini E, Tosto G, Canevelli M, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Gasparini M, Lenzi GL, Salati M, Confaloni A, Bruno G. Studio genetico su soggetti affetti da malattia di Alzheimer familiare e sporadica [abstract]. *Neurological sciences* 2010;31(Suppl):S104.

Tamburro D, Facchiano F, Petricoin EF, Liotta LA, Zhou W. Mass spectrometry-based characterization of the vitreous phosphoproteome. *Proteomics clinical applications* 2010;4(10-11):839-846.

- Tarsitani L, Battisti F, Biondi M, Picardi A. Development and validation of a stress-related vulnerability scale [letter]. *Epidemiologia e psichiatria sociale* 2010;19(2):178-182.
- Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1214:99-121.
- Tartaglia M, Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS-MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1214:99-121.
- Taruscio D, Razeto S, De Castro P, ed. Il volo di Pègaso. Secondo concorso artistico-letterario. Raccontare le malattie rare: parole e immagini "Oltre l'ignoto". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;23(1 Suppl 1):1-257.
- Tavanti A, Campa D, Arancia S, Hensgens LAM, De Bernardis F, Senesi S. Outcome of experimental rat vaginitis by *Candida albicans* isolates with different karyotypes. *Microbial pathogenesis* 2010;49(1-2):47-50.
- Tebano MT, Martire A, Chiodi V, Ferrante A, Popoli P. Role of adenosine A2a receptors in modulating synaptic functions and brain levels of BDNF: a possible key mechanism in the pathophysiology of Huntington's disease. *ScientificWorldJournal* 2010;10:1768-1782.
- Testai E. Un'altra tessera al dibattito sui rischi derivanti dal bisfenolo A: il recente parere dell'EFSA. *Sitox Informa* 2010;13(3):4-7.
- Timperio AM, Gevi F, Grazzini G, Vaglio S, Zolla L. Comparison among plasma-derived clotting Factor VIII by using monodimensional gel electrophoresis and mass spectrometry [proceedings]. *Blood transfusion* 2010;8(3 Suppl):s98-s104.
- Tolonen H, Conti S, Heldal J, Koponen P, Kuulasmaa K. Establishing a European health examination survey [abstract]. *Circulation* 2010;122(2):e181.
- Toma L, Menegon M, Romi R, Severini C. Investigation on the spread of insecticide resistance by insensitive acetylcholinesterase in *Culex pipiens* populations in Italy [abstract]. *Parassitologia* 2010;52(1-2):231.
- Torre M, Masciocchi M, Romanini E, Manno V. Il progetto registro nazionale degli interventi di protesi d'anca. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;23(06):3-7.
- Tosini F, Drumo R, Elwin K, Chalmers RM, Pozio E, Cacciò SM. The CpA135 gene as a marker to identify *Cryptosporidium* species infecting humans. *Parasitology international* 2010;59(4):606-609.
- Tozzoli R, Caprioli A, Cappannella S, Michelacci V, Marziano ML, Morabito S. Production of the subtilase AB5 cytotoxin by Shiga toxin-negative *Escherichia coli*. *Journal of clinical microbiology* 2010;48(1):178-183.
- Trabocchi A, Mannino C, Machetti F, De Bernardis F, Arancia S, Cauda R, Cassone A, Guarna A. Identification of inhibitors of drug-resistant *Candida albicans* strains from a library of bicyclic peptidomimetic compounds. *Journal of medicinal chemistry* 2010;53(6):2502-2509.
- Traversa G, Sagliocca L, Liberati A, Martini N. The need to promote independent research on drugs [letter]. *Annals of oncology* 2010;21(11):2295.
- Traversa G. Assicurazioni difensive. *Ricerca e pratica* 2010;26(2):68.

Traversa G. Definire le priorità della ricerca clinica: una strada in disuso? *Ricerca e pratica* 2010;26(5):194.

Traversa G. La necessità di informazioni comparative [abstract]. *Ricerca e pratica* 2010;26(1):26.

Traversa G. Peer review e ricerca: non basta la parola. *Ricerca e pratica* 2010;26(3):115.

Traversa G. Studi no profit: farmaci utilizzati e SSN. *Ricerca e pratica* 2010;26(6):241.

Traversa G. Trasparenza e garanzia di qualità negli studi osservazionali. *Ricerca e pratica* 2010;26(4):149.

Trifirò G, Sini G, Sturkenboom M, Vanacore N, Mazzaglia G, Caputi AP, Cricelli C, Brignoli O, Aguglia E, Biggio G, Samani F. Prescribing pattern of antipsychotic drugs in the Italian general population during the years 2000-2005: a focus on elderly with dementia. *International clinical psychopharmacology* 2010;25(1):22-28.

Trinito MO, Lancia A, Iacovacci S, Boggi R, Di Fabio M, Trivellini R, Follacchio D, Bisti A, Pendenza A, Alicata F, Ruscio V, Giammattei R, Gentile D, Micali O, Fovi G, Camilli F, Iannone S, Barbariol P. La rilevazione sulla pandemia influenzale A/H1N1v nel Lazio mediante il sistema di sorveglianza PASSI: risultati ed aspetti organizzativi e metodologici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;23(11):i-ii.

Trotta T, Fasanella A, Scaltrito D, Gradoni L, Mitolo V, Brandonisio O, Acquafredda A, Panaro MA. Comparison between three adjuvants for a vaccine against canine leishmaniasis: In vitro evaluation of macrophage killing ability. *Comparative immunology microbiology and infectious diseases* 2010;33(2):175-182.

Truini A, Biasiotta A, La Cesa S, Di Stefano G, Galeotti F, Petrucci MT, Inghilleri M, Cartoni C, Pergolini M, Cruccu G. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain* 2010;150(3):516-521.

Truini A, Panuccio G, Galeotti F, Maluccio MR, Sartucci F, Avoli M, Cruccu G. Laser-evoked potentials as a tool for assessing the efficacy of antinociceptive drugs. *European journal of pain* 2010;14(2):222-225.

Tsuchiya M, Piras V, Giuliani A, Tomita M, Selvarajoo K. Collective dynamics of specific gene ensembles crucial for neutrophil differentiation: the existence of genome vehicles revealed. *PlosOne* 2010;5(8):e12116.

Vaccaro AM, Motta M, Tatti M, Scarpa S, Masuelli L, Bhat M, Vanier MT, Tylki-Szymanska A, Salvioli R. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Human molecular genetics* 2010;19(15):2987-2997.

Valentini P, Angelone D, Crea F, Pantosti A. Infezione invasiva grave da *S. aureus* meticillino-resistente (clone USA300) in un adolescente italiano [editorial]. *Clinical management issues* 2010;3(4):139-151.

Valerio L, Marini F, Bongiorno G, Facchinelli L, Pombi M, Caputo B, Maroli MN, Della Torre A. Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in urban and rural contexts within Rome province, Italy. *Vector borne and zoonotic diseases* 2010;10(3):291-294.

Vanacore N, Cocco P, Fadda D, Dosemeci M. Job strain, hypoxia and risk of amyotrophic lateral sclerosis: results from a death certificate study. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2010;11(5):430-434.

- Vanacore N. What is the clinical significance of the findings from the delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease? [letter]. *Neuroepidemiology* 2010;35(3):213.
- Vannacci A, Lapi F, Gallo E, Menniti Ippolito F, Mugelli A, Firenzuoli F. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients [letter]. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):135.
- Varricchio L, Fabucci ME, Alfani E, Godbold J, Migliaccio AR. Compensated variability in the expression of globin-related genes in erythroblasts generated ex vivo from different donors. *Transfusion* 2010;50(3):672-684.
- Vecchia P. Methodological approach to EMF protection standards. IOP Conference series: Earth and environmental science 2010;10(1):012002.
- Vecchia P. Non-ionizing radiation protection standards: similarities and differences [proceedings]. IAEA, Scientific & technical publications 2010;STIPUB1460:119-125.
- Vendetti S, Davidson TS, Veglia F, Riccomi A, Negri DRM, Lindstedt R, Pasquali P, Shevach EM, De Magistris MT. Polyclonal Treg cells enhance the activity of a mucosal adjuvant. *Immunology and cell biology* 2010;88(7):698-706.
- Venegoni M, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2010;46(02):153-157.
- Venerosi A, Ricceri L, Rungi A, Sanghez V, Calamandrei G. Gestational exposure to the organophosphate Chlorpyrifos alters social-emotional behaviour and impairs responsiveness to the serotonin transporter inhibitor fluvoxamine in mice. *Psychopharmacology* 2010;208(1):99-107.
- Ventura I, Russo MT, De Luca G, Bignami M. Oxidized purine nucleotides, genome instability and neurodegeneration. *Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2010;703(1):59-65.
- Veroni C, Gabriele L, Canini I, Castiello L, Coccia EM, Remoli ME, Columba Cabezas S, Aricò E, Aloisi F, Agresti C. Activation of TNF receptor 2 in microglia promotes induction of anti-inflammatory pathways. *Molecular and cellular neuroscience* 2010;45(3):234-244.
- Vichi M, Masocco M, Pompili M, Lester D, Tatarelli R, Vanacore N. Suicide mortality in Italy from 1980 to 2002. *Psychiatry research* 2010;175(1-2):89-97.
- Villa L, García Fernández A, Fortini D, Carattoli A. Replicon sequence typing of IncF plasmids carrying virulence and resistance determinants. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65(12):2518-2529.
- Villa M, Matteucci A, Gaddini L, Micheli A, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Petrucci T, Pricci F, Malchiodi Albedi F. Alterazioni gliali precoci in modelli in vitro di retinopatia diabetica: ruolo protettivo del pigment epithelium-derived factor (PEDF) [abstract]. *Il Diabete* 2010;1(1 Suppl):26.
- Vitale A, Olsson IAS. Legislation, social licence and primate research [letter]. *EMBO reports* 2010;11(1):9.
- "Vu Thi N, Dorny P, La Rosa G, To Long T, Nguyen Van C, Pozio E. High prevalence of anti-Trichinella IgG in domestic pigs of the Son La province, Vietnam. *Veterinary parasitology* 2010;168(1-2):136-140.
- " Vulcano F, Milazzo L, Volpi S, Battista MM, Barca A, Hassan HJ, Pimpinelli F, Giampaolo A. Italian national survey of blood donors: External Quality Assessment (EQA) of syphilis testing. *Journal of clinical microbiology* 2010;48(3):753-757.

Wyn-Jones AP, Carducci A, Cook N, D'Agostino M, Divizia M, Fleischer J, Gantzer C, Gawler A, Gironés R, Höller C, de Roda Husman AM, Kay D, Kozyra I, López-Pila J, Muscillo M, Nascimento MSJ, Papageorgiou G, Rutjes SA, Sellwood J, Szewzyk R, Wyer M. Surveillance of adenoviruses and noroviruses in European recreational waters. *Water research* 2010;45(3):1025-1038.

Zanetti AR, Romanò L, Giambi C, Pavan A, Carnelli V, Baitelli G, Malchiodi G, Valerio E, Barale A, Marchisio AM, Montù D, Tozzi AE, D'Ancona F, Study Group. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. *Lancet infectious diseases* 2010;10(11):755-761.

Zanetti AR, Romanò L, Giambi C, Pavan A, Carnelli V, Baitelli G, Malchiodi G, Valerio E, Barale A, Marchisio AM, Montù D, Tozzi AE, D'Ancona F, Study Group. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. *Lancet infectious diseases* 2010;10(11):755-761.

Zanitti L, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Sanna ML, Mosca A, Cirilli R. Direct HPLC enantioseparation of omeprazole and its chiral impurities: application to the determination of enantiomeric purity of esomeprazole magnesium trihydrate. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2010;52(5):665-671.

Zijno A, Porcedda P, Saini F, Allione A, Garofalo B, Marcon F, Guarrera S, Turinetto V, Minieri V, Funaro A, Crebelli R, Giachino C, Matullo G. Unsuitability of lymphoblastoid cell lines as surrogate of cryopreserved isolated lymphocytes for the analysis of DNA double-strand break repair activity. *Mutation research-fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 2010;684(1-2):98-105.

Zingariello M, Fabucci ME, Bosco D, Migliaccio AR, Martelli F, Rana RA, Zetterberg E. Differential localization of P-selectin and von Willebrand factor during megakaryocyte maturation. *Biotechnic & histochemistry* 2010;85(3):157-170.

Zmeskal J, Bazzi M, Bragadireanu AM, Buhler P, Cargnelli M, Curceanu C, et al, Ghio F. The AMADEUS experiment - precision measurements of low-energy antikaon nucleus/nucleon interactions. *Nuclear physics A* 2010;835:410-414.

Zoratto F, Carere C, Chiarotti F, Santucci D, Alleva E. Aerial hunting behaviour and predation success by peregrine falcons (*Falco peregrinus*) on starling flocks (*Sturnus vulgaris*). *Journal of avian biology* 2010;41(4):427-433.

Zucchetto A, Suligo B, Bruzzone S, De Paoli A, Pennazza S, Polesel J, Dal Maso L, Rezza G, Serraino D. Non-AIDS-defining cancer mortality among people with AIDS in Italy [abstract]. *Infectious agents and cancer* 2010;5(1 Suppl):A57.

Zunic ZS, Bossew P, Veselinovic N, Bochicchio F, Carelli V, Vaupotic J, Cuknic O, Simovic R, Vojinovic Z, Kistic D, Tollefsen T. The indoor radon survey in Serbian schools: can it reflect also the general population exposure? *Nukleonika* 2011;55(4):419-427.

Zuppante F, Manzon L, Pecci R, Bedini R. Restoration interface gap evaluation proposal by 3D-microtomography [abstract]. *Dental materials* 2010;26(Suppl):e42-e43.

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 aterogeniche 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 microbicidi. *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).
- Minelli G, Manno V, D'Ottavi SM, Masocco M, Rago G, Vichi M, Crialesi R, Frova L, Demaria M, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2006. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. *Rapporti ISTISAN*. 2010;10(26).
- Minelli G, Manno V, D'Ottavi SM, Masocco M, Rago G, Vichi M, Crialesi R, Frova L, Demaria M, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. *Rapporti ISTISAN*. 2010;10(27).
- 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/mesenchimal/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.

Petrucci 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 oncovirological model. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):425-6.
- Rezza G, Goedert J. Infezioni e tumori: aspetti epidemiologici e molecolari del modello oncovirologico 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.

Suligo 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, Marcocchia 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, Ilsbroux 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, Saporà 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, Saporà 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 sulla 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) 5° Suppl.