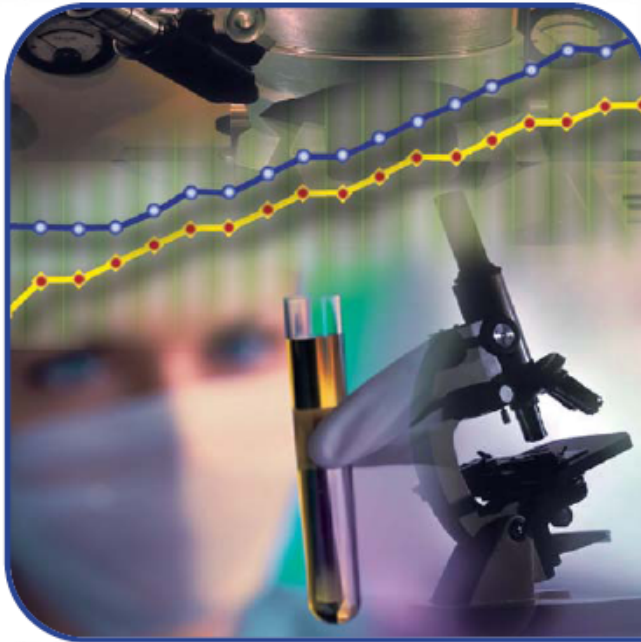


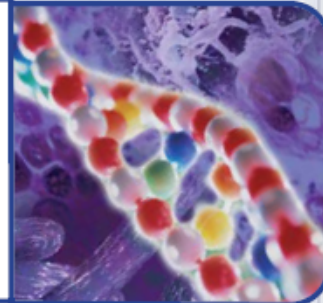


# Rapporti ISTISAN

12/17



Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità  
sui risultati dell'attività svolta nel 2011



ISSN 1123-3117

[www.iss.it](http://www.iss.it)



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità  
sui risultati dell'attività svolta nel 2011**

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**12/17**

Istituto Superiore di Sanità

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2011.**

2012, x, 512 p. Rapporti ISTISAN 12/17

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 2012. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2011.

*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 2011.**

2012, x, 512 p. Rapporti ISTISAN 12/17 (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 2012 programmes. Finally, a list of publications produced in 2011 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](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Istituto Superiore di Sanità. *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/17).

---

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 2012



# INDICE

<b>Lista degli acronimi</b> .....	vii
<b>Prefazione</b> .....	ix
<b>Parte 1</b>	
<b>QUADRO DI RIFERIMENTO</b> .....	1
<b>Evoluzione organizzativa dell'Istituto</b> .....	3
Profilo storico.....	3
Struttura organizzativa.....	4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo.....	5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute.....	10
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale.....	10
Accordi di collaborazione.....	14
Politica della ricerca in ISS.....	14
Attività di controllo, prevenzione, consulenza.....	21
Attività di formazione.....	24
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	40
Attività internazionali.....	44
<b>Parte 2</b>	
<b>ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI</b> .....	51
<b>Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria</b> .....	53
Reparto Ambiente e traumi.....	55
Reparto Antiparassitari.....	55
Reparto Bioelementi e salute.....	56
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	56
Reparto Chimica tossicologica.....	56
Reparto Epidemiologia ambientale.....	57
Reparto Epidemiologia molecolare.....	57
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	57
Reparto Igiene dell'aria.....	57
Reparto Igiene delle acque interne.....	58
Reparto Meccanismi di tossicità.....	58
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness.....	59
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura.....	59
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	59
Reparto Sostanze e preparati pericolosi.....	60
Reparto Suolo e rifiuti.....	60
Reparto Tossicologia genetica.....	60
<b>Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze</b> .....	62
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative.....	63
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	65
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	70
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	75
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	76
Reparto Neurobiologia molecolare.....	79

Reparto Neurologia sperimentale .....	85
Reparto Neuroscienze comportamentali .....	89
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia .....	91
Reparto Terapia genica e cellulare.....	93
<b>Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.....</b>	<b>95</b>
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie .....	97
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica .....	99
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche.....	100
Reparto Cellule staminali ed endotelio .....	101
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi .....	102
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate .....	103
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche .....	105
Reparto Immunoregolazione .....	106
Reparto Immunoterapia sperimentale.....	110
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi.....	112
Reparto Metodologie trasfusionali.....	116
Reparto Oncologia medica .....	118
Reparto Oncologia molecolare .....	119
<b>Dipartimento del Farmaco .....</b>	<b>121</b>
Reparto Farmaci antitumorali .....	127
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping.....	127
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali.....	128
Reparto Farmacologia cardiovascolare.....	128
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale .....	129
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus .....	129
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	130
Reparto Farmacopea e Qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei.....	130
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere.....	131
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione.....	132
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione.....	133
Reparto Ricerca per la salute del bambino.....	134
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali .....	134
Reparto Valutazione pre-clinica dei Farmaci e Sperimentazioni Cliniche di Fase I.....	135
<b>Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate .....</b>	<b>137</b>
Reparto Epatiti virali .....	138
Reparto Epidemiologia .....	141
Reparto Immunità antinfettiva.....	141
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche .....	142
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche .....	145
Reparto Malattie immunomediate .....	146
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali .....	148
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	148
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati .....	149
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	149
Reparto Micosi superficiali e sistemiche .....	150
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) .....	151
<b>Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.....</b>	<b>153</b>
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica.....	156
Reparto Alimentazione .....	156
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute .....	157
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti .....	157
Reparto Dietetica .....	157
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione .....	157
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali .....	158
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana.....	158
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari.....	158
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina .....	159
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti .....	159

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche.....	160
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria.....	160
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti.....	160
Reparto Zoonosi virali.....	161
<b>Dipartimento di Tecnologie e salute.....</b>	<b>162</b>
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti.....	166
Reparto Bioingegneria cardiovascolare.....	166
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti.....	166
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	167
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	168
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute.....	168
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	168
Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi.....	168
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale.....	169
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	169
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	169
Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina.....	170
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi.....	170
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche.....	170
<b>Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS.....</b>	<b>171</b>
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.....	176
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia.....	177
Reparto Patogenesi dei retrovirus.....	178
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani.....	178
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	179
<b>Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.....</b>	<b>180</b>
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida.....	190
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	192
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari.....	193
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	200
Reparto Epidemiologia genetica.....	204
Reparto Farmacoepidemiologia.....	205
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva.....	215
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti.....	217
Reparto Salute mentale.....	223
Ufficio di Statistica.....	226
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA).....	230
<b>Centro nazionale delle sostanze chimiche.....</b>	<b>231</b>
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio.....	234
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori.....	234
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele.....	235
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.....	236
<b>Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici.....</b>	<b>238</b>
Reparto Prodotti biologici.....	240
Reparto Vaccini batterici.....	241
Reparto Vaccini virali.....	241
<b>Centro nazionale Malattie Rare.....</b>	<b>244</b>
Reparto Farmaci orfani.....	245
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici.....	246
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione.....	246
Reparto Test genetici.....	246
<b>Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO).....</b>	<b>248</b>
<b>Centro Nazionale Sangue.....</b>	<b>250</b>
Area giuridico-amministrativa.....	260
Area sanitaria.....	260

<b>Centro Nazionale Trapianti</b> .....	262
Area analisi e valutazione statistiche .....	263
Area medica.....	263
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali .....	264
Area sistema informativo trapianti.....	264
<b>Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale</b> .....	265
Settore Biologico.....	268
Settore Sperimentazione animale.....	269
<b>Servizio Informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali</b> .....	270
Settore I – Informatica.....	275
Settore II – Documentazione .....	276
Settore III – Biblioteca .....	276
Settore IV - Attività Editoriali .....	276
<b>Uffici della Presidenza</b> .....	277
Segreteria del Presidente.....	277
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	279
Resoconto attività 2011 .....	279
Ufficio Stampa.....	281
Unità di Bioetica.....	283
<b>Direzione Generale</b> .....	285
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali .....	286
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.....	303
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori .....	311

### Parte 3

<b>PROGETTI SPECIALI</b> .....	319
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	321
Malattie rare .....	321
Oncoproteomica .....	323
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l’HIV/AIDS .....	325
Accordo tra ISS e <i>National Library of Medicine</i> (NLM): formazione medica e servizi sanitari.....	327
Archivi sostanze e preparati pericolosi .....	327
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale.....	330
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 .....	332
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I .....	334
Banca di campioni biologici .....	336
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l’analisi (sequenziamento DNA, analisi immagini, banche dati) .....	339
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	341
Controllo dei dispositivi medici.....	342
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.....	343
<i>Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria     of potential bioterrorism risk</i> .....	347
<i>EU Joint Action: health examination survey</i> .....	348
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT) .....	350
Il sistema di sorveglianza PASSI .....	352
Il volo di Pegaso .....	358
Incidenti in ambienti di civile abitazione .....	359
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	361
Lotta al doping sportivo.....	366
OKKIO alla salute .....	368



Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia.....	370
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	372
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie .....	374
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER) .....	375
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta.....	377
Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri.....	378
Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma GUADAGNARE SALUTE.....	381
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS.....	384
Programma Oncotecnologico.....	386
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	388
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	390
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori.....	392
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC) .....	395
Registro nazionale della legionellosi .....	397
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate .....	399
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 .....	402
Registro nazionale gemelli.....	403
Registro nazionale malattie rare.....	407
Ricerca per la salute globale .....	408
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA).....	410
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).....	413
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.....	415
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP) .....	418
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	420
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net) .....	424
Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir .....	426
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio .....	428
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	429
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti .....	430
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.....	433
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini .....	435

#### **Parte 4**

<b>ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI .....</b>	<b>439</b>
Articoli di rivista.....	441
Monografie e contributi in monografie .....	489
Rapporti tecnici.....	493
Atti di congresso .....	508



## LISTA DEGLI ACRONIMI

### *Dipartimenti*

<b>AMPP</b>	Ambiente e connessa prevenzione primaria
<b>BCN</b>	Biologia cellulare e neuroscienze
<b>EOMM</b>	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
<b>FARM</b>	Farmaco
<b>MIPI</b>	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
<b>SPVSA</b>	Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare
<b>TES</b>	Tecnologie e salute

### *Centri*

<b>CNAIDS</b>	Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS
<b>CNE (o CNESPS)</b>	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
<b>CNMR</b>	Centro Nazionale Malattie Rare
<b>CRIVIB</b>	Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici
<b>CSC</b>	Centro nazionale sostanze chimiche
<b>CNS</b>	Centro Nazionale Sangue
<b>CNT</b>	Centro Nazionale Trapianti
<b>ONDICO</b>	Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici

### *Servizi*

<b>SBGSA</b>	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
<b>SIDBAE</b>	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali

<b>URE</b>	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 2011 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 800 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Chemical Reviews*, *Cell Stem Cell*, *PLoS Medicine*. 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 dell'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, due Servizi tecnico-scientifici e un Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici.

I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e connessa prevenzione primaria; Biologia cellulare e neuroscienze; Ematologia, oncologia e medicina molecolare; Farmaco; Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate; Sanità 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.

Il Consiglio di Amministrazione dell'ISS del 26/5/2011 ha inoltre istituito l'Organismo Notificato per i dispositivi medici (ONDICO) la cui missione istituzionale è relativa a "Valutazione e Certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", su varie tematiche di interesse per la salute pubblica nell'ambito delle proprie competenze.

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 2011 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).

In relazione a quanto previsto per le Pubbliche Amministrazioni dal DL.vo 150/2009 in materia di trasparenza, valutazione e merito è stato istituito in ISS il gruppo di lavoro permanente presso l'Organismo Indipendente di Valutazione operante nell'Ente con lo scopo di supportare lo stesso nell'applicazione degli adempimenti previsti dalla legge.

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

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

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

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

- migliorare la sicurezza sanitaria dei cittadini;
- promuovere la salute al fine di favorire la prosperità e la solidarietà;
- generare e diffondere conoscenze sulla sanità.

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.

A luglio 2008 è stata pubblicata la “*Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth*”, il cui obiettivo è impegnare gli Stati membri della Regione europea della *World Health Organization* (WHO) a migliorare la salute dei cittadini attraverso il rafforzamento dei sistemi sanitari, riconoscendo nel contempo le differenze sociali, culturali ed economiche esistenti nell’ambito della Regione.

Tutti i Paesi della regione europea della WHO devono far fronte ad importanti sfide sanitarie in un contesto di cambiamenti demografici ed epidemiologici, crescenti disparità socio-economiche, risorse limitate, sviluppo tecnologico e aumento delle aspettative. Tutti gli Stati membri della Regione europea WHO condividono il valore comune del raggiungimento del più alto livello possibile di salute quale fondamentale diritto umano; pertanto, ogni Paese si impegnerà ad aumentare l’efficienza del proprio sistema sanitario per raggiungere l’obiettivo del miglioramento della salute su una base di equità. Gli Stati membri ritengono, infatti, non solo che investire in salute significa investire nello sviluppo umano e nel benessere sociale ed economico ma anche che i sistemi sanitari hanno un ruolo che va oltre la mera assistenza sanitaria e che essi devono includere la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e gli sforzi per indurre gli altri settori a tenere conto degli aspetti sanitari nelle proprie politiche.

Tra gli impegni ad agire degli Stati membri:

- promuovere valori condivisi di solidarietà, equità e partecipazione attraverso le politiche sanitarie;
- investire nei sistemi sanitari e promuovere gli investimenti nei diversi settori che influenzano la salute;
- aumentare la capacità di risposta dei sistemi sanitari alle esigenze, priorità e aspettative dei cittadini;
- promuovere lo scambio di esperienze e la cooperazione tra Paesi nella progettazione e attuazione delle riforme dei sistemi sanitari a livello nazionale, regionale e locale.

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 Piano Sanitario Nazionale (PSN) rappresenta lo strumento per definire gli obiettivi generali della programmazione sanitaria.

Lo schema del nuovo PSN 2011-2013 recita in “Premessa” che il PSN 2011-2013 “pone le proprie fondamenta nei principi di responsabilità pubblica per la tutela del diritto di salute della comunità e della persona; di universalità, di eguaglianza e di equità d'accesso alle prestazioni; di libertà di scelta; di informazione e di partecipazione dei cittadini; di gratuità delle cure nei limiti stabiliti dalla legge; di globalità della copertura assistenziale come definita dai LEA.”

Tra gli obiettivi specifici di questo PSN è stata posta la valorizzazione degli elementi di eccellenza dell'SSN e l'investimento in settori cruciali quali la prevenzione, le nuove tecnologie, i sistemi informatici e informativi, la *clinical governance* e la sicurezza delle cure, la ricerca e le innovazioni mediche.

Nella consapevolezza che la vera ricchezza di tutto il sistema sanitario è la salute dei cittadini, l'SSN deve cercare una strategia di coordinamento e di sinergia tra le diverse istituzioni finalizzata al raggiungimento della salute.

Lo schema di PSN pone come condizione imprescindibile dello sviluppo dell'SSN le 12 azioni di seguito riportate:

1. rilanciare la prevenzione;
2. controllo dei determinanti ambientali;
3. salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;



4. sanità pubblica veterinaria e benessere animale;
5. sicurezza degli alimenti e nutrizione;
6. *Health Impact Assessment*;
7. centralità delle cure primarie e delle strutture territoriali;
8. riorganizzazione della medicina di laboratorio e della diagnostica di laboratorio e per immagini;
9. reti ospedaliere;
10. riabilitazione;
11. valutazione delle nuove tecnologie sanitarie;
12. investimenti per l'ammodernamento strutturale e tecnologico dell'SSN.

L'ISS, attraverso la sua attività di ricerca e controllo, contribuisce al conseguimento di tali azioni.

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la cui attuazione era stata al primo punto degli obiettivi del PSN 2003-2005, sono diventati 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. Alcune delle ricerche che si svolgeranno nei prossimi tre anni nelle strutture tecnico-scientifiche dell'ISS riguarderanno tale argomento: i) il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA): validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema; ii) sviluppo e produzione degli indicatori di esito per il Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SIVeAS): i risultati del programma sono trasferibili a livello nazionale per le funzioni di valutazione comparativa in ambito LEA tra Servizio Sanitario Regionale (SSR), ASL ed erogatori di prestazioni sanitarie; iii) definizione del prezzo unitario di cessione tra ASL e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione; iv) 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 malattie e delle sue complicanze; v) *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) – analisi dei costi e definizione delle tariffe.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta pertanto ricadute orizzontali sulle azioni da intraprendere previste 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 servizio che svolge ogni anno l'Istituto, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione al PSN.

– *Azione 1*

La salute dei cittadini è largamente influenzata da fattori quali i determinanti sociali, economici, comportamentali e ambientali. La promozione della salute è una delle azioni principali da intraprendere al fine dello sviluppo dell'intero SSN. Tale promozione della salute contribuisce inoltre a incrementare il numero dei cittadini coscienti del proprio stato

di salute e sensibili al suo mantenimento e al suo miglioramento; ciò può comportare pure una ottimizzazione dei costi che l'SSN sostiene per curare la popolazione. La promozione della salute è uno degli scopi per cui è stato costituito in ISS il CNESPS.

Lo studio dei determinanti sociali, economici, comportamentali e ambientali e delle loro conseguenze sulla salute è obiettivo di molte delle ricerche svolte in ISS. Il CNESPS interagisce largamente con le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN per svolgere attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome; il Dipartimento di AMPP ha invece nella propria mission la protezione della salute della popolazione attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico, con particolare riguardo all'ambiente (acqua, aria e suolo).

Il Ministero della Salute ogni anno finanzia progetti dell'ISS rivolti allo studio delle modalità della prevenzione sanitaria, quali per esempio: i) un'indagine conoscitiva sulle strutture delle ASL deputate alla realizzazione delle attività di prevenzione; ii) ambiente e salute: sviluppo di strategie organizzative e operative per i Dipartimenti di prevenzione.

– *Azione 2*

Sin dal 2006 l'UE ha attribuito una grande importanza all'impatto dell'ambiente sulla salute pubblica.

Il Dipartimento di AMPP si occupa, attraverso l'attività di tutti i suoi Reparti, dell'impatto ambientale sulla salute dell'uomo. Il Dipartimento di SPVSA è impegnato invece nella ricerca per la valutazione del rischio tossicologico nel campo della sicurezza alimentare, con specifica attenzione verso lo studio degli effetti di contaminanti, residui e sostanze naturali, in particolare riguardo agli effetti a lungo termine sullo sviluppo prenatale e postnatale; un tema di ricerca di quest'ultimo Dipartimento sono gli interferenti endocrini e i loro effetti sulla salute (un interferente endocrino è una sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione).

– *Azione 3*

La tematica della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro è una tematica di grande rilievo sin dalla progressiva applicazione delle normative europee recepite in Italia dal DL.vo 626/1994. Il Ministero della Salute nel 2011 ha finanziato un progetto dell'ISS sul rischio sanitario e sociale dell'uso di alcol, mentre nel 2010 aveva approvato un progetto sull'esposizione ad inquinanti *indoor* in ambiente scolastico.

– *Azione 4*

La sanità pubblica veterinaria e il benessere animale sono 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 (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, 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.

– *Azione 5*

Sulla sicurezza degli alimenti e la nutrizione molteplici sono i progetti che l'ISS porta avanti in vari ambiti, sia nazionali che internazionali: i) OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni e fattori ad esso associati dalla sorveglianza (CNESPS); ii) il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA). Mentre il Dipartimento SPVSA si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza degli alimenti e patologie nutrizionali.

Le attività di ricerca in questo campo riguarderanno lo studio degli effetti cronici degli stili nutrizionali (es. restrizione calorica e proteica, diete vegetariane, uso di polifenoli) nell'insorgenza e nella prevenzione delle malattie associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nel modulare i processi di invecchiamento; la valutazione dell'attività protettiva di alcuni peptidi ottenuti dal frumento duro, verso la malattia celiaca; l'effetto di alcuni acidi grassi della dieta sulla prevenzione di patologie demielinizzanti; il ruolo dello iodio ai fini della iodoprofilassi; lo studio delle proprietà antagonizzanti di colture lattiche sui germi patogeni.

– *Azione 6*

L'*Health Impact Assessment* (HIA), o valutazione d'impatto sulla salute, è un insieme di procedure e metodiche che permettono di determinare gli effetti positivi e negativi prodotti sullo stato di salute della popolazione da politiche, programmi e progetti, in settori anche non strettamente sanitari (es. ambiente, urbanistica, trasporti, viabilità).

In ISS è attivo un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA) presso il Dipartimento di AMPP; i rifiuti sono oggetto di numerose attività di controllo e sorveglianza, anche queste svolte presso lo stesso Dipartimento.

Il Dipartimento di TES, invece, si occupa dell'impatto sulla salute di varie fonti di energia e di radiazione.

– *Azione 7*

La centralità delle cure primarie e delle strutture territoriali atte a dispensare tali cure sono ovviamente presupposto basilare per il benessere del singolo individuo e dell'intera comunità. L'assistenza accessibile a tutti è infatti un principio stabilito anche dalla WHO (1978). La cura primaria deve essere quindi efficiente e deve raggiungere tutti. L'ISS è impegnato sin dalla sua costituzione nella ricerca di forme terapeutiche e di farmaci efficaci.

– *Azione 8*

La medicina di laboratorio e la diagnostica per immagini rappresentano una componente fondamentale sia per quanto riguarda le decisioni clinico-assistenziali sia per quanto riguarda l'impatto organizzativo nei percorsi diagnostico-terapeutici. In questo periodo l'ISS sta coordinando degli studi volti a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

– *Azione 9*

Lo sviluppo e l'implementazione delle reti ospedaliere e dei processi assistenziali rappresentano un basilare obiettivo dell'SSN. L'ISS presta la sua opera allo scopo di valutare i processi assistenziali, in particolar modo per le patologie croniche e invalidanti e per le patologie che colpiscono tipicamente gli anziani.

– *Azione 10*

Il generale miglioramento delle condizioni di vita ha portato all'aumento di persone con malattie croniche o con disabilità che necessitano di riabilitazione. L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici (DM) che sono utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, infatti, 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.

– *Azione 11*

Una delle azioni che intende perseguire questo nuovo PSN è la valutazione delle nuove tecnologie sanitarie. L'Istituto svolge sin dalla sua fondazione attività di controllo,

consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva ai settori dell'ambiente, degli alimenti (comprese le nuove tecnologie alimentari), dei farmaci e delle tecnologie biomediche. Inoltre, la missione specifica del Dipartimento di TES consiste principalmente nello sviluppo e nella valutazione delle nuove tecnologie biomediche, attività svolta sia attraverso la ricerca e la sperimentazione, sia attraverso il controllo, la consulenza e la formazione.

– *Azione 12*

La politica riguardante la spesa pubblica destinata all'ammodernamento del patrimonio strutturale e tecnologico dell'SSN ha perseguito, negli ultimi anni, la riqualificazione dell'offerta assistenziale, seguendo un necessario processo di crescente attenzione ad un'allocatione più efficace ed efficiente degli investimenti per cercare di contenere la spesa sanitaria pubblica. Per l'attuazione di questa politica sono necessari studi epidemiologici e statistici, oggetto di molta dell'attività che ogni giorno svolge il CNESPS.

## **Accordi di collaborazione**

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

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

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

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

## **Politica della ricerca in ISS**

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'Istituto, ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte

dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

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

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

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla Legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (malattie, farmaci, alimenti e ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela della salute pubblica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 sull'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 sull'FSN è passata

direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

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

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello 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 per la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS), 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 continuare e completare 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 del virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV).

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

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

particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

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

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

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali della BSE, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (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 ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana 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 Research 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. WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività

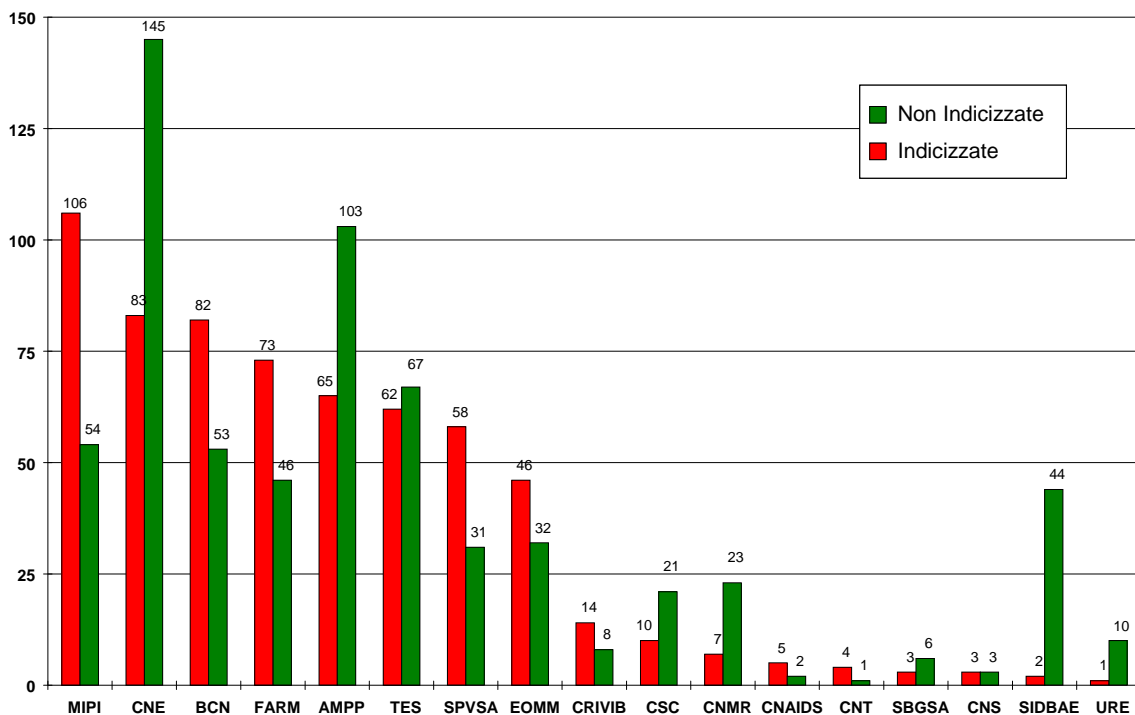


internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è Centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative 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 nello *Science Citation Index* nel 2011.



**Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2011 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*) oggi Thomson Reuters, e IF "normalizzato" (secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 30 maggio 2002 (Prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica).

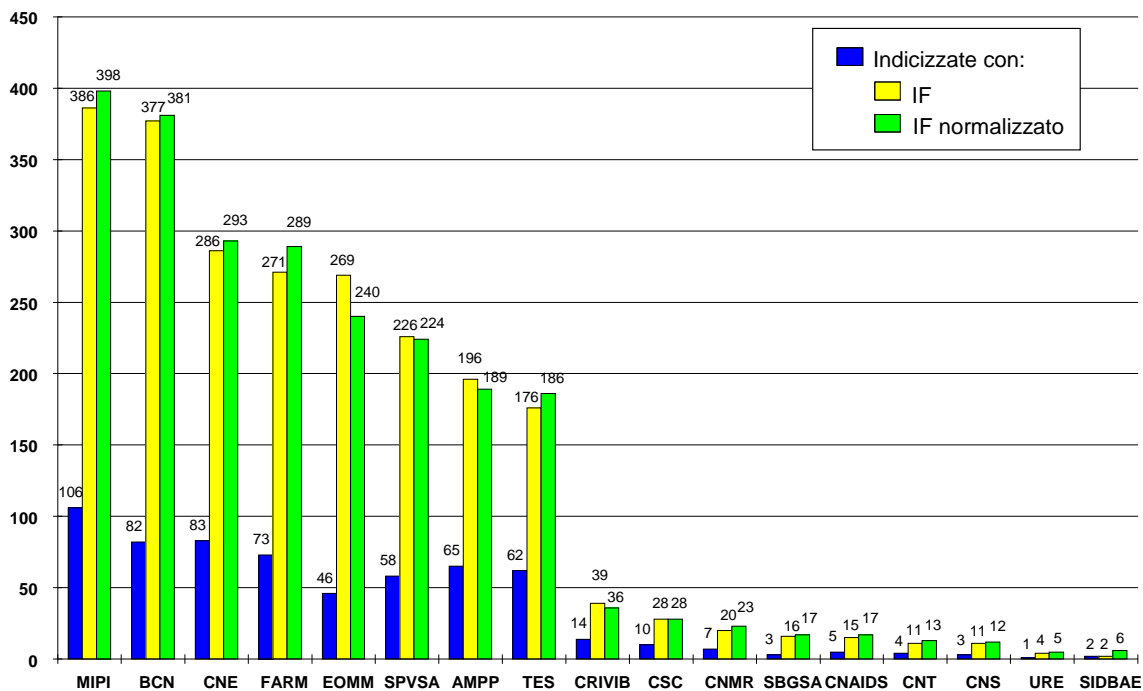


Figura 2. Pubblicazioni 2011 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2011 è riportato in Figura 3.

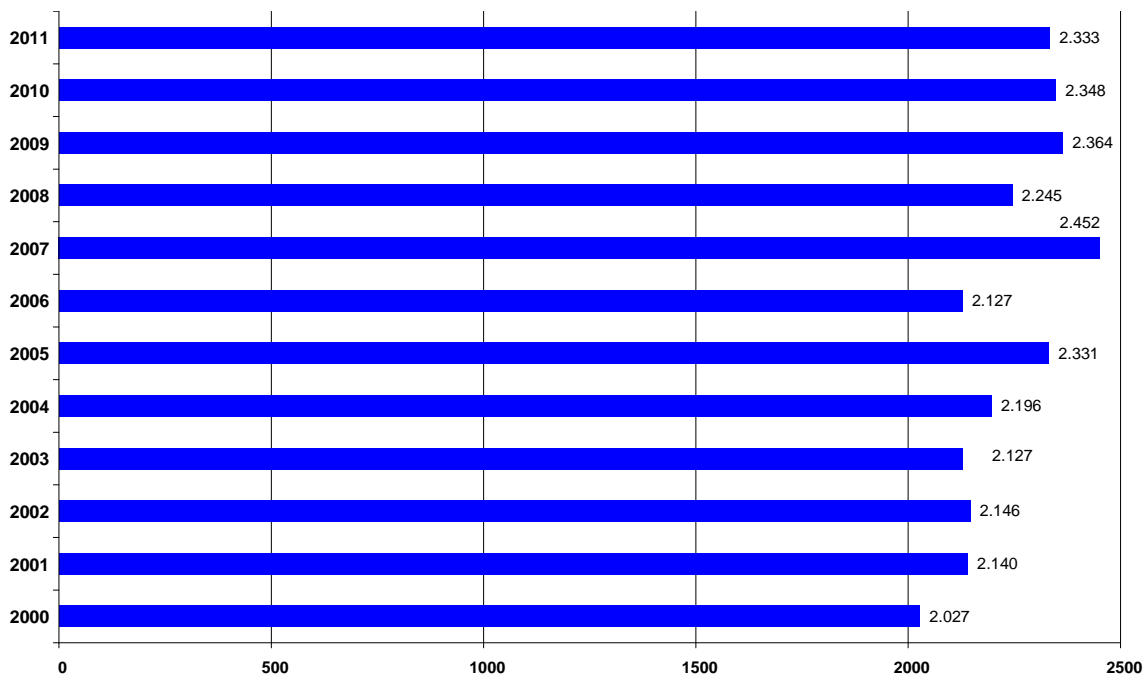


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2011

## Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

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

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

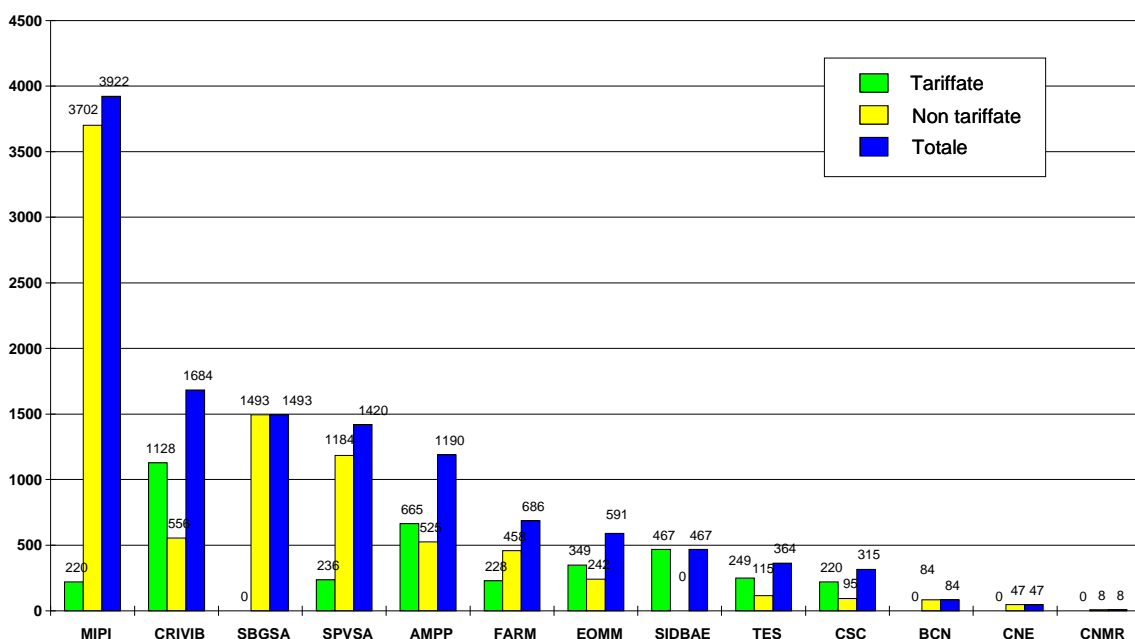
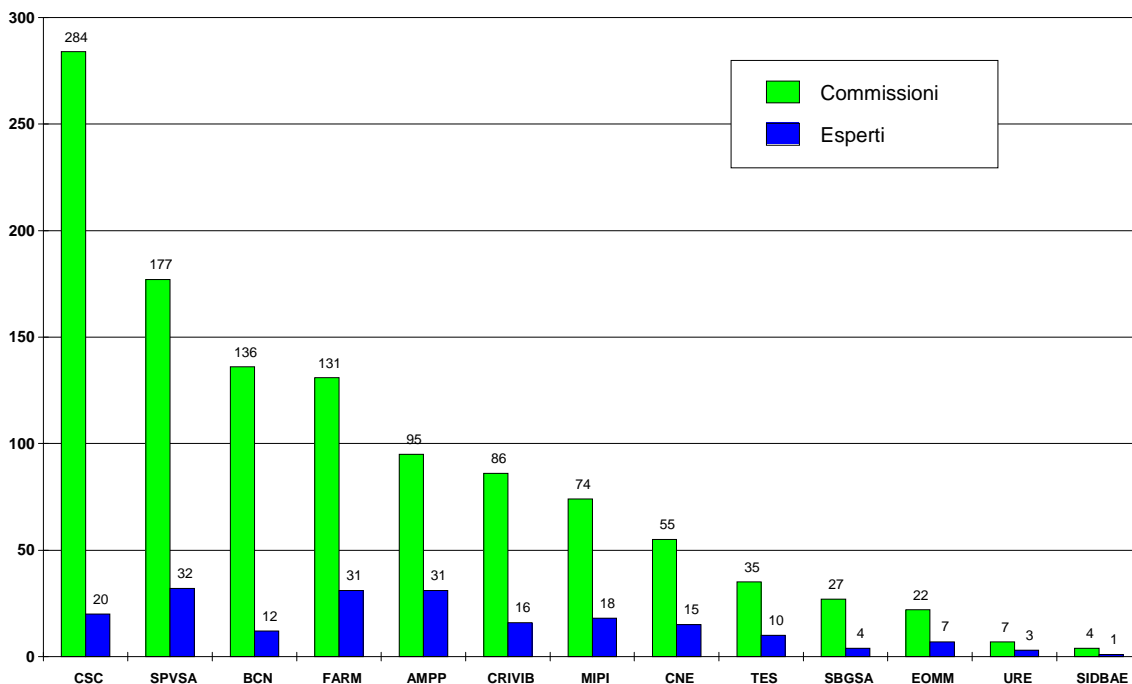


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi



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

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

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

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

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

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

Nell'estate 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 procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

## **Attività di formazione**

### **Quadro di riferimento e attività pregresse**

L'ISS può vantare una consolidata e apprezzata esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il MAE tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il management sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle 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 funzione 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* (CDC) 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 PBL (*Problem-Based Learning*), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha

procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CE 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 PSN 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, ulteriormente 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 484/1997 e DL.vo 229/1999), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 ha identificato con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali.

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato a fine anni '90, in via propositiva e con risorse intramurarie, un progetto speciale che mirava a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica (SNSP). Il progetto intendeva 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, spesso in collaborazione con facoltà di economia;
- corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra i quali alcuni curati anche dall'ISS);
- corsi master offerti da varie entità, pubbliche e private, 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 era la seguente:

- DL.vo 502/1992, art. 7;
- DPR 484/1997, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/1999, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevedeva il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che proponeva la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

La proposta di Scuola Nazionale di Sanità Pubblica veniva descritta con le ulteriori specifiche 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 del progetto prevedeva un *core curriculum* costituito da moduli obbligatori, per fornire le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici per esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il *curriculum* veniva 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. Si proponeva che i moduli specialistici fossero fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e venissero 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. Tutto questo per permettere utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei master di secondo livello di argomento affini, con cui fosse possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, poteva così costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantissero 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.

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 – Libera Università Mediterranea 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 accademico 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.

## 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.

## 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.

## La nuova sanità pubblica e l'approccio didattico

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 rationale 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.

## Principali attività di formazione dal 1988 al 2010

L'ISS è stato per diversi anni Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Come precedentemente già ricordato, il Centro ha organizzato dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare il metodo formativo *Problem Based Learning* (PBL) nel campo del management dei servizi sanitari pubblici. Il corso, ripetuto in numerose edizioni, ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), successivamente rilanciata e

approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende sanitarie (Rapporti ISTISAN 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono stati continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine 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 practices per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al *Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (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*) e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per lo sviluppo 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'Istituto prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi nei quali 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 2004 è stata conseguita la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità) 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 stata attivata una convenzione tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/1997.

Nello stesso anno 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 dei Medici di Medicina Generale (MMG) della Regione Toscana su tematiche ambientali.

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 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.

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 dell'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 (misurazione dei risultati delle azioni formative) 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. 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 CE (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. Nel frattempo si è continuato a utilizzare 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 sul Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001 anche per l'anno 2011.

Il campo di applicazione del 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'ISS. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica."

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.

Già dall'anno 2009 l'URE è stato inserito come unità operativa di un progetto formativo del CNMR per il finanziato dall'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.

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'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 CNE del ISS.

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 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, sono stati prodotti una serie di file multimediali realizzati filmando le presentazioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione nella fase di studio individuale. Sono state aggiunti inoltre interviste al termine di ognuno dei quattro moduli sviluppati: Il distretto, le cure a domicilio, il monitoraggio a distanza, il case management.

Il corso semestrale, in ottemperanza alla letteratura, è stato sviluppato considerando la metodologia di formazione mista (residenziale e a distanza: 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 ed 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 attività di formazione previste dal progetto.

## Resoconto attività 2011

Le attività dell'anno 2011 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività:

- Accredimento dell'Istituto come Provider del progetto ECM. Il giorno 12/4/2011 l'ISS è stato formalmente accreditato come Provider ECM. L'ISS si era già dotato di un apposito Comitato Scientifico ECM (CSECM) sul finire dell'anno 2010 per ottemperare alle procedure richieste per l'accredimento. Il CSECM è costituito dal Presidente dell'Istituto ed è composto da tre direttori di Dipartimento/Centro e coordinato dal Direttore dell'URE. Il CSECM valida il piano formativo annuale dell'Istituto per la successiva approvazione da parte degli organi ISS. Il CSECM riflette inoltre sulla funzione formativa dell'ISS e propone strategie di miglioramento. Nell'anno 2011 è stata proposto un meccanismo virtuoso di finanziamento di eventi formativi su fondi di ricerca corrente che potesse generare un ritorno delle risorse investite con l'applicazione delle tariffe già previste nel decreto di tariffazione dei servizi a terzi dell'ISS. Il meccanismo verrà sperimentato nell'anno 2012.

Le attività di gestione del sistema ECM per tutti gli eventi (corsi e convegni) organizzati dai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'ISS sono condotte da personale dedicato dell'URE e dal personale della Presidenza per ottemperare ai formati di documentazione richiesta che prevedono, tra l'altro, la firma digitale del Responsabile Legale dell'ISS.

Come richiesto dal sistema ECM, l'ISS ha provveduto a inviare entro la data del 30/10/2011 il piano formativo previsto per l'anno 2012.

- Attività di formazione a livello nazionale in convenzione con il Ministero della salute:  
Nel 2011 è stata approvata, nel contesto del bando del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), la proposta di progetto presentata dall'URE dal titolo: "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione".

Il progetto propone un'azione conoscitiva sull'assetto e le attività delle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione (Linea progettuale CCM n. 3) come rilevazione strutturata del fabbisogno di formazione che origini dalle strutture sanitarie regionali. Detta rilevazione porrà le basi per promuovere azioni formative dell'ISS rispondenti a detto fabbisogno.

Il progetto peraltro non si limita a una mera definizione del fabbisogno formativo, ma intende anche condividere con le strutture regionali il patrimonio di conoscenze ed competenze sviluppato dall'ISS in tema di formazione in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. Non v'è dubbio che la strutturazione dei protocolli di formazione, al pari delle azioni cliniche/sanitarie, debba fare, infatti, riferimento metodologico alle prove di efficacia riportate dalla ricerca sui meccanismi di apprendimento dell'adulto (andragogia) e tendere la propria attenzione alla valutazione dei risultati a vari livelli: dalla acquisizione di nuove competenze al miglioramento delle pratiche professionali con impatto positivo sulla efficacia e efficienza dei servizi con il fine di migliorare e promuovere la salute dei cittadini. Al fine di garantire una ottimale, continua e dinamica interazione tra ISS e partecipanti regionali, il progetto prevede l'attivazione di un'apposita pagina web, oltre alla organizzazione di incontri residenziali di lavoro (workshop) e alla conferenza finale per la divulgazione dei risultati.

- Nel dicembre 2011 è stata siglata una convenzione tra ISS e il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della sanità pubblica con particolare riguardo ai piani di rientro economico. La convenzione prevede la formulazione di un progetto operativo di dettaglio a inizio anno 2012.

### **Attività di formazione per il personale ISS**

Nel corso del 2011 all'URE è stato richiesto dalla Direzione Generale dell'Istituto di partecipare, di concerto con l'ufficio preposto alla formazione del personale, allo sviluppo di proposte di aggiornamento per il personale ISS.

#### *Regione Sardegna*

Nel 2011 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (siglata nel 2010), per la formazione dei dirigenti degli uffici formazione delle ASL sarde, dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari e dell'ARPA Sardegna, nonché dei loro collaboratori. Nell'anno 2011 le tematiche sviluppate hanno riguardato i 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 erano 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 a fine anno 2010.

La collaborazione estesa alla Regione Sardegna in ambito formativo ha generato il coinvolgimento dell'ISS nella organizzazione di due eventi a carattere regionale: un convegno sulle malattie rare e un convegno sul problema della celiachia. Si sono inoltre attivate ipotesi di attivazione di una convenzione specifica di formazione su tematiche di salute e ambiente con la ASL di Carbonia-Iglesias e la ASL e, su richiesta della ASL di Lanusei, si è organizzato un corso breve di introduzione all'utilizzo del metodo didattico PBL.

#### *Regione Lazio*

Nell'ambito delle attività del progetto "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale", oggetto di convenzione tra la 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". Il corso, della durata di sei mesi, erogato in collaborazione con

L'Università LUM di Bari, è stato indirizzato ai risk manager delle aziende sanitarie della Regione Lazio o a loro delegati e ha offerto 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.

Le tematiche trattate dal corso sono state le seguenti:

- Modulo 1: descrivere le basi teoriche e gli aspetti epidemiologici relativi al problema dell'errore in medicina e della sicurezza del paziente.
- Modulo 2: utilizzare strumenti e metodi per l'identificazione, la gestione e la prevenzione dell'evento avverso.
- Modulo 3: descrivere gli elementi relazionali e comunicativi utili all'individuazione di soluzioni a problemi.
- Modulo 4: valutare l'"avversione al rischio" della struttura sanitaria e porsi come interlocutori consapevoli per gestire in modo razionale ed efficiente gli aspetti assicurativi del risk management in sanità.
- Modulo 5: discutere della normativa sulla responsabilità professionale medica e della struttura, con particolare riferimento alla tematica del consenso informato e della gestione della cartella clinica.

I partecipanti, che hanno concluso il percorso formativo, hanno espresso il gradimento del corso trovando utili gli argomenti trattati rispetto alle loro necessità di aggiornamento e hanno giudicato buona la qualità del corso, la chiarezza degli obiettivi di apprendimento e della metodologia d'apprendimento proposta.

#### *ASL di Arezzo*

- Nell'ambito dell'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) si è progettato un percorso di formazione per gli MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL. Il primo modulo didattico è previsto per la fine di gennaio 2012. Il percorso formativo si compone di parti residenziali e a distanza (*blended learning*) con l'applicazione di quanto appreso alla propria realtà lavorativa grazie alla stesura di un lavoro sul campo (*Project Work*). Questa iniziativa rappresenta un'esperienza originale e innovativa a livello europeo e internazionale alla quale verrà dato debito risalto in eventi congressuali internazionali dedicati allo sviluppo delle competenze del cosiddetto medico di famiglia (*Family Doctor*).
- La collaborazione con il CNMR dell'ISS ha generato nel 2010 lo sviluppo congiunto di un corso destinato agli MMG e 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 a livello nazionale nel 2010 e, nel 2011 è stato ripetuto su richiesta della ASL di Arezzo per alcuni degli MMG e PLS che operano nel territorio di quella ASL.

#### *ASL di Perugia*

Sempre in relazione alla componente di collaborazione con Aziende sanitarie, si ricorda la collaborazione estesa alla ASL 2 di Perugia (Centro Disturbi del comportamento alimentare di Todi) per l'erogazione di due corsi nell'anno 2010 mirati a sviluppare le competenze dei dirigenti preposti allo sviluppo di Centri di riferimento per il Disturbi del comportamento alimentare in altre Regioni. A seguire, nel 2011 si è cominciato a lavorare sull'organizzazione di

una Consensus Conference Nazionale (CCDCA) promossa da URE e ASL di Perugia con lo scopo di fare il punto su tre tematiche di interesse prioritario per i servizi dedicati: la situazione epidemiologica, le attività di prevenzione e gli schemi organizzativi dei servizi. La CCDCA verrà organizzata nel primo semestre dell'anno 2012.

#### *Università LIUC e FADOI*

Nell'ambito delle collaborazioni con società scientifiche e università, nel corso dell'anno 2011 ha avuto inizio la seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna in collaborazione con FADOI, con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con l'Università di Medicina di Firenze. La componente residenziale tenutasi presso il Campus universitario di Castellanza è stata offerta a 39 medici di Medicina Interna. La componente FAD in gestione all'URE grazie alla positiva esperienza della precedente edizione avrà luogo a partire dal marzo 2012, avrà per tema la continuità assistenziale, sarà sviluppata in base alla metodologia formativa del PBL e si articolerà in quattro moduli anche grazie a gruppi di lavoro che potranno incontrarsi e collaborare in piccoli gruppi di apprendimento in aula virtuale.

Personale ISS ha partecipato al disegno di studio per la conduzione delle tesi di Master che saranno sviluppate al termine del corso attraverso la partecipazione allo studio multicentrico: "Studio osservazionale no-profit di impatto economico-gestionale della sepsi in Medicina Interna", che si terrà nelle diverse strutture ospedaliere dei partecipanti provenienti da tutte le Regioni d'Italia.

#### *Università Sapienza*

È stata consolidata la collaborazione con l'Università di Roma Sapienza (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione degli studenti con laurea triennale e quinquennale. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale, di durata variabile a seconda del tipo di laurea posseduta, nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

#### *St. John's University*

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master "*Global Development and Social Justice*" che prevede la formazione biennale di 35 studenti universitari laureati provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo, con relativa assegnazione di borse di studio. Il master offre una preparazione teorica multidisciplinare per l'interpretazione dei fenomeni politici, economici e socio-sanitari della complessa realtà internazionale. Inoltre, garantisce l'acquisizione e il perfezionamento di nozioni di base, criteri fondamentali e competenze tecniche per la progettazione in ambito europeo e internazionale e per la cooperazione allo sviluppo nel settore pubblico, privato e non-profit.

#### *Liberia*

Sono proseguite nel corso del 2011 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Nel corso dell'anno 2011 si è portato a termine il disegno dei nuovi curricula formativi definiti dal progetto stesso e relativi ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia. Il progetto ha garantito la presenza *in loco* di un Capo progetto e di un logista-amministratore. Il responsabile scientifico e personale esperto dell'ISS ha, come di

consueto, svolto con regolarità missioni in loco per monitorare e sostenere la corretta implementazione delle attività.

#### *Egitto*

Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate le attività programmate dall' accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare il progetto persegue lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. I percorsi formativi offerti al personale egiziano sono stati organizzati e condotti da esperti dell'ISS con il coinvolgimento di personale proveniente da enti di eccellenza dell'SSN e dall'Università italiana.

#### *Strutture per la formazione in ISS e in URE*

Nel corso del 2011 è stato acquisito e sperimentato dall'URE un sistema di gestione elettronico per la rilevazione delle presenze ai convegni. Si intende con questa soluzione ovviare alla complessa procedura di registrazione delle presenze (richiesta obbligatoriamente dal sistema di qualità e dalle procedure di accreditamento ECM) finora condotta con la firma autografa dei partecipanti. Il sistema verrà messo a disposizione di tutte le segreterie organizzative di convegni con un alto numero di partecipanti.

Nel limite delle disponibilità economiche utilizzabili per l'anno 2011, si è provveduto alla manutenzione degli equipaggiamenti delle aule ISS con priorità per l'Aula Pocchiari quale aula di rappresentanza dell'ISS. Tra l'altro, sono stati sostituiti i due grandi display che permettono di seguire i convegni anche dall'anti-aula magna.

La sede ISS situata in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi anche per consentire il lavoro di piccoli gruppi di studio e plenarie fino a 24 persone che rendono possibili attività di formazione dell'URE senza occupare le aule utilizzate dagli eventi organizzati da altre strutture dell'ISS. Tali spazi sono particolarmente adatti per i prossimi impegni di formazione di alta specializzazione per quadri apicali dell'SSN già previsti nel corso dell'anno 2012. Sono stati inoltre ulteriormente ampliati gli spazi per l'archiviazione della documentazione corsi e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Si è inoltre incominciato a predisporre quanto necessario per attivare un centro interno di documentazione che metta a disposizione dei corsisti e del personale URE la ricca dotazione di documenti di sanità pubblica in tema di management e processi formativi collezionata negli ultimi anni dall'URE.

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

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

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei Paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la

collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

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

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

## Resoconto attività 2011

### Proprietà intellettuali

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31/12/2011, risulta essere composto da 63 famiglie di brevetti/domande di brevetto, di cui molti concessi o in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali, in settori nei quali l'attività scientifica dell'Istituto ha raggiunto livello d'eccellenza riconosciuto internazionalmente. Le famiglie di brevetto sono di seguito brevemente descritte per aree di applicazione.

- Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori
  - la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal CNAIDS basati sulla proteina Tat; il vaccino terapeutico Tat è stato sperimentato in Italia, in uno studio di fase II, su 168 pazienti trattati con *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART) e a 48 settimane di follow-up mostra sorprendente attività di immunocostituzione particolarmente marcata i soggetti con un sistema immune più compromesso. Lo studio, in fase di completamento previsto per la fine del 2012, è stato pubblicato dalla rivista PLoS ONE. Uno studio di Fase II è stato iniziato nel gennaio 2012 in Sudafrica, e in Italia è partito nello stesso periodo l'arruolamento di pazienti per lo studio del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle due proteine Tat + Env.
  - 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 buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP) di prodotti cellulari; domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
  - brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.
- Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti
  - Nel corso del 2011 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 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. Nel corso del 2011, Pevion Biotech, concessionaria di una licenza ISS, ha riportato ulteriori risultati positivi di sicurezza ed 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 tossina batterica CNF1 per la terapia del dolore infiammatorio, della sindrome di RETT, il trattamento di disordini cognitivi e di memoria e la terapia dei disordini neurologici causati dall'astrogliosi e la neuroinfiammazione.
- Nuovi usi di farmaci / prodotti già in commercio
- 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 clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco sono in fase di pianificazione 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 ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di fase I/II per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento;
  - 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 e la malattia di Chron.
- Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate
- è proseguito nel 2011 l'intenso progetto di collaborazione con la *George Mason University* (GMU) che ha per oggetto l'oncoproteomica; il progetto ha portato al deposito di 21 brevetti / domande di brevetto in co-titolarietà tra ISS e GMU che hanno per oggetto nuovi biomarkers tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di *pathway*. Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due *spin-off* della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando.
- Tecnologie biomedicali
- dispositivo per il controllo automatico, in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte; basato su brevetto ISS, questo progetto ha



- ottenuto un finanziamento nell'ambito del programma Made in Italy e ha vinto il primo premio nella competizione Start-Cup CNR-Sole24Ore per il Centro-Italia;
- dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging* molecolare con radionuclidi sviluppato in ISS; nel corso del 2011 è stato presentato un progetto di pre-industrializzazione nell'ambito dei bandi Filas per il Distretto Tecnologico Bioscienze della Regione Lazio.
- Animal health
  - nel 2011 è stato sottoscritto un accordo di collaborazione per lo sviluppo di un vaccino contro le infezioni di salmonella nei suini con una big pharma.

### Attività di *technology transfer*

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.

Nel corso del 2011, le attività relative alla protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali sono state accompagnate da un'intensa attività di *technology transfer* che ha portato ai seguenti risultati:

- *turn-over* del portafoglio brevetti: la consistenza totale al 31/12/2011 del portafoglio brevetti ISS è di 63 famiglie; nel corso del 2011 sono stati depositati 5 nuovi brevetti, e si è proceduto alla razionalizzazione del portafoglio eliminando i brevetti/domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria;
- ad oggi il 35% 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 più importanti società farmaceutiche e biotecnologiche;
- nel 2011 sono proseguiti gli eventi di "*Partnering Business to Business (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 2011 eventi B2B sono stati fatti, tra altri, con *Merck-Serono e Takeda*;
- 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;
- è continuato il sostegno alle collaborazioni interistituzionali di ricerca 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'ENEA, Università degli Studi di Palermo, Università degli Studi di Siena, Università degli Studi di Firenze, Yale University, Columbia University, l'INRA, ecc.*);

- sono stati revisionati *consortium agreement* relativi di consorzi europei, alcuni coordinati dall'ISS, di cui circa 30 nel nuovo VII programma quadro;
- sono stati predisposti e/o revisionati centinaia di accordi di trasferimento materiali (*Material Transfer Agreement MTA*) e di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite;
- infine è continuata l'intensa opera di sostegno ai grandi progetti, in particolare il progetto MAE per il Sudafrica, e BioCIRT (terapie innovative cellulari), d'importanza strategica per l'ISS.

## Attività internazionali

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

Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, 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 attività svolte nell'anno 2011 si sono quindi collocate nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- 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 (Ministero della Salute e MAE) in Paesi da questo ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2011 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a problematiche di interesse globale: il controllo di patologie infettive emergenti, come pure le tecnologie di formazione a distanza e mista ad alta interattività con l'utilizzo di approcci didattici andragogici (formazione dell'adulto) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state quindi condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del sud e dell'est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro

attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

Le attività nel 2011 hanno riguardato le seguenti aree:

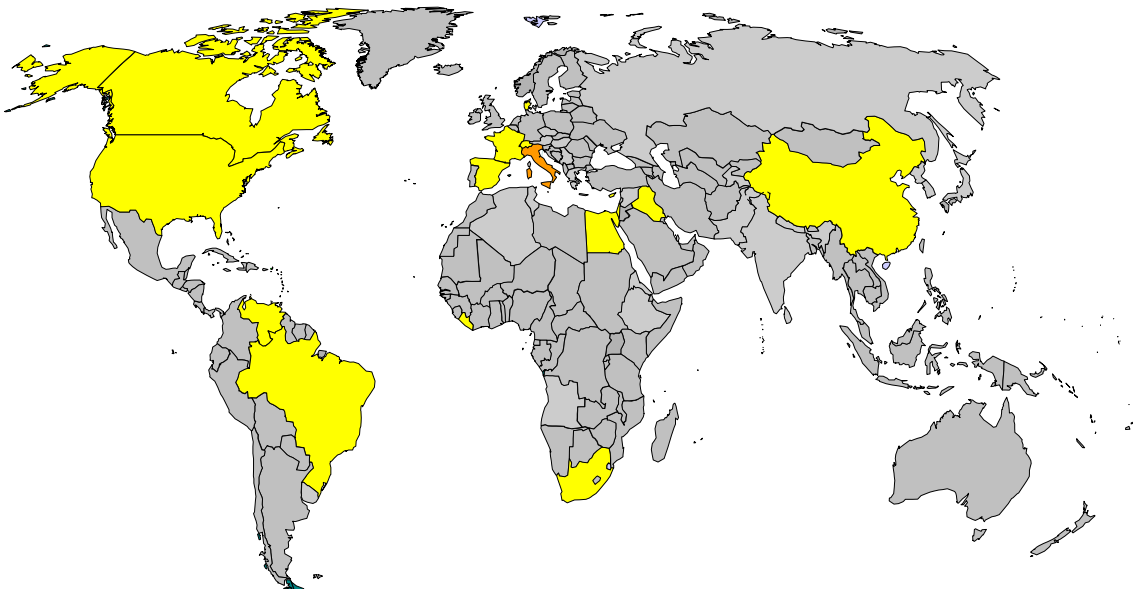
- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*
  - Relativamente al Programma italo-egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della *mission* e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare il progetto persegue lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. I percorsi formativi offerti al personale egiziano sono stati organizzati e condotti da esperti dell'ISS con il coinvolgimento di personale proveniente da enti di eccellenza dell'SSN e dall'Università italiana.
  - Sono state attivate le procedure per sottoscrivere un accordo quadro di cooperazione tra ISS e Istituto della Salute Pubblica Albanese (ISHP) su tematiche di salute pubblica di comune interesse e con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e l'ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
  - Anche a seguito delle due visite di delegazioni del Ministero della Sanità della Moldavia (la prima organizzata nel 2010 e la seconda nel 2011, entrambe in collaborazione con il Ministero della Salute italiano), si è studiata, con la *School of Public Health* e l'Università "Nicolae Testemitanu" della Repubblica della Moldavia, la possibilità di attivare programmi di formazione in sanità pubblica nell'ambito delle iniziative finanziate dall'UE per sostenere la promozione di stabilità, sicurezza e benessere nei Paesi *European Neighbourhood Policy* (ENP).
  - Sulla base della consolidata esperienza che già intercorsa tra ISS e Istituto della Salute Pubblica del Montenegro (IPH Montenegro), si è svolta una missione *in loco* per promuovere l'attivazione di un *Memorandum of Understanding* di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
  - Nel corso di una missione *in loco* si è prospettato il rinnovo del *Memorandum of Understanding* per la cooperazione tra ISS e *Institut Batut* (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica Serba) in ambito di salute pubblica con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alla sorveglianza delle malattie infettive e alla formazione continua in sanità pubblica attraverso metodologie basate su problemi (*Problem Based Learning*).
  - Sono proseguite nel corso del 2011 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del paese al momento ancora insufficiente per numero e

competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Nel corso dell'anno 2011 si è portato a termine il disegno dei nuovi curricula formativi definiti dal progetto stesso e relativi ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia. Il progetto ha garantito la presenza *in loco* di un capo progetto e di un logista-amministratore. Il responsabile scientifico e personale esperto dell'ISS ha, come di consueto, svolto con regolarità missioni in loco per monitorare e sostenere la corretta implementazione delle attività.

- A seguito dell'aggiudicazione del bando indetto dalla CE per il Programma EURosociAL II al consorzio presieduto dalla *Fundación Internacional y para Iberoamérica de Administración y Políticas Públicas* (FIIAPP) di cui fa parte l'URE, all'ISS è stato richiesto di svolgere la funzione di "socio operativo" all'interno del Consorzio.
- Nel 2011 è stato approvato il progetto EuroMed "Proposta di un Registro per l'Infarto Acuto del Miocardio (IMA)", finalizzato a valutare la fattibilità di un sistema di sorveglianza per l'IMA in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia), utilizzando procedure e metodi standardizzati e validati in precedenti progetti europei (EUROCISS).
- *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*
  - Sono proseguite le attività di studio e scambio di ricercatori, relative al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'Università *McGill* di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due Istituzioni.
  - Sono continuate le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "*1 Billion*" costituito con l'Università di *Harvard* attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo. In tal senso, si prevede di implementare lo studio e le messa in atto di modelli di intervento che riguardano diverse categorie di contesto: carestie, terremoti, uragani e altri eventi acuti, non causati dall'uomo oltre a situazioni di conflitto, violenza di massa e violazione dei diritti umani a livello nazionale e internazionale, sia in situazioni di belligeranza che di assimilazione ad eventi e atti terroristici.
  - Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master "*Global Development and Social Justice*" che prevede la formazione biennale di 35 studenti universitari laureati provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo, con relativa assegnazione di borse di studio. Il master offre una preparazione teorica multidisciplinare per l'interpretazione dei fenomeni politici, economici e socio-sanitari della complessa realtà internazionale. Inoltre, garantisce l'acquisizione e il perfezionamento di nozioni di base, criteri fondamentali e competenze tecniche per la progettazione in ambito europeo e internazionale e per la cooperazione allo sviluppo nel settore pubblico, privato e non-profit.
  - È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2011.

- Nell'ambito dell'accordo bilaterale tra ISS e MATIMOP (*The Israel Industry Center for R&D*, Israele), sono proseguite le attività e missioni volte ad attivare un Laboratorio Congiunto per la cooperazione scientifica e tecnologica. Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato bilaterale per la promozione della sicurezza globale e affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno spin off esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, la costituzione di programmi congiunti di formazione e l'uso di strumenti di tecnologie dell'informazione e della comunicazione (*Information and Communication Technology, ICT*) (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE.
- È proseguita la collaborazione con il *Karolinska Institutet* e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.
- Nell'anno 2011 l'URE è stato incluso nella *Joint Action "EUCERD, working for Rare Diseases"*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel *Work Package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per tutti i Paesi dell'UE.

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



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

**Karolinska Institutet e  
Università di Stoccolma**

Sistemi di formazione  
innovativa basati  
su "Paziente Virtuale"



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

**Canada**

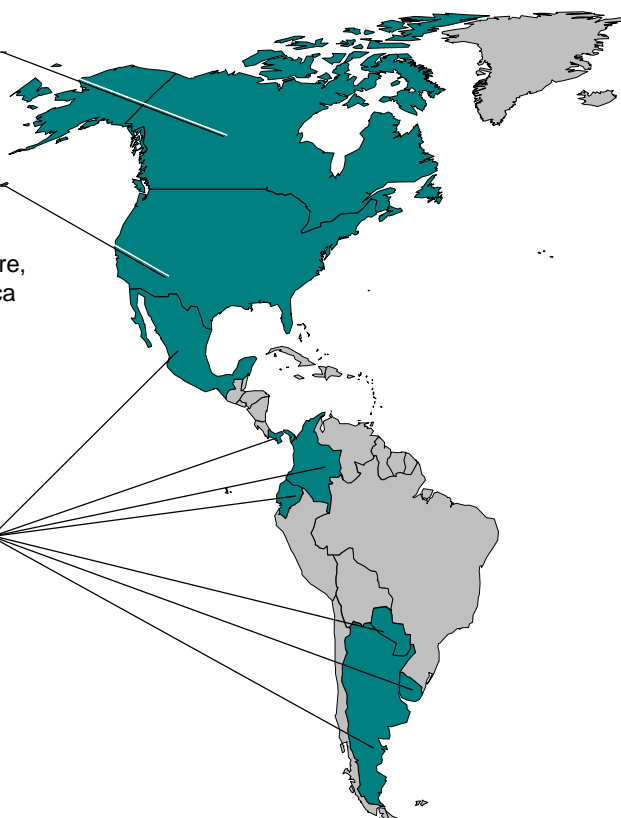
Scambio di ricercatori, Didattica  
innovativa, Malattie infettive

**USA**

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

**Argentina, Paraguay, Uruguay, Messico,  
Panama, Colombia, Ecuador**

EUROSOCIAL: programma per coesione  
sociale e per miglioramento qualità e  
accesso ai servizi sanitari



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

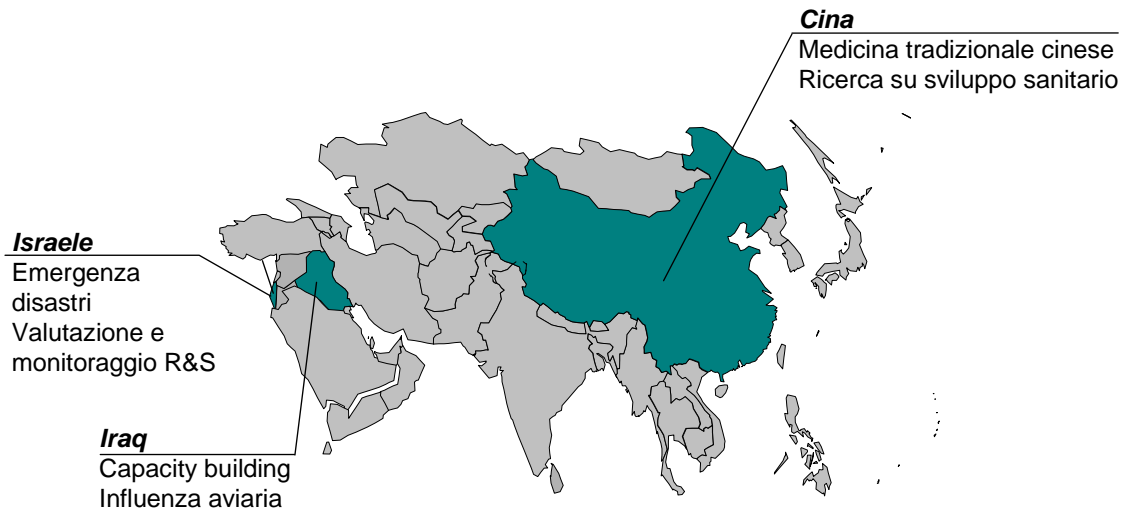


Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

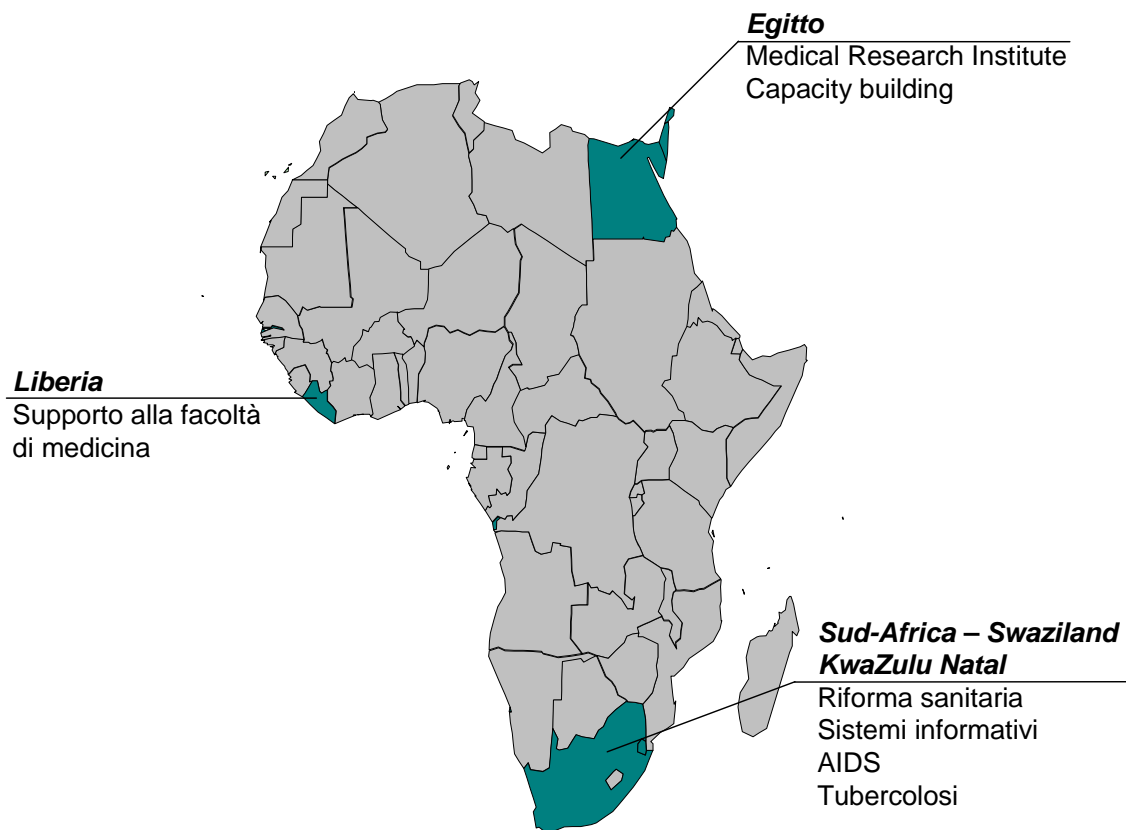


Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi





**PARTE 2**  
**Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi**



## DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

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

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio) monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici – IPA, “diossine”, policlorobifenili – PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica di relazione quantitativa struttura-attività, *Quantitative structure-activity relationship*, 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. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*.

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 2011

Anche nel 2011 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca. Si è partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso del 2011, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alle emissioni industriali, alla contaminazione del suolo, delle acque e degli ambienti *indoor*, hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

Nel corso del 2011 è stato anche attivato un Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici ed è continuata l'attività del Gruppo di studio nazionale "Inquinamento *indoor*".

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale "Ambiente e Salute" inerente il rischio per la salute nei siti inquinati. Si è conclusa 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".

È continuata l'attività di supporto ai Ministeri dell'Ambiente e della Salute per la bonifica dei siti nazionali di interesse nazionale (SIN), elaborando anche criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario ed effettuando specifici studi epidemiologici.

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 indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

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) e di contaminanti chimici.

Sono stati effettuati interventi nell'ambito delle emergenze correlate a fattori di rischio microbiologico.

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, di sostanze chimiche di sintesi e di nanoparticelle ingegnerizzate.

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 rapida 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 al DNA indotto da stress ossidativo. Nell'ambito della rete nazionale TEF ("tumori eredo-familiari") sono state identificate le cause di comportamenti difettivi di alcune varianti del gene della riparazione del DNA MUTYH presenti in pazienti affetti da poliposi familiare.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (è stato completato il Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

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

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.

Inoltre il Dipartimento AMPP emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/9/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Molti Ricercatori del Dipartimento AMPP partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali.

## **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/POP *Persistent Organic Pollutants*) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (ad esempio, rilevamento di *biomarker*);
- analisi di PCB, policloro-dibenzo-p-diossine (PCDD), e dibenzofurano policlorurato (PCDF) in alimenti di origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disrupter*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

## **Reparto Epidemiologia ambientale**

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri della Salute e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema Agenzia per la protezione dell'ambiente e per i servizi tecnici (APAT) ora Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA)-Agenzia Regionale Protezione Ambiente (ARPA).

## **Reparto Epidemiologia molecolare**

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

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

## **Reparto Esposizione e rischio da materiali**

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura. 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.

## **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 svolge ricerche e controlli a carattere multidisciplinare inerenti il rischio igienico-sanitario associato alle acque da destinare e destinate al consumo umano; le attività si articolano in particolare nelle seguenti aree:

- sviluppo di normativa comunitaria e nazionale e linee-guida su acque da destinare e destinate al consumo umano, con particolare riferimento alla direttiva 98/83/CE e al DL.vo 31/2001 e smi e disposizioni relative;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici per le acque da destinare e destinate al consumo umano, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- studio della sicurezza della filiera di produzione delle acque (*water safety plan*) comprese le tecniche di disinfezione;
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque reflue e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti ad uso ricreativo (rischio chimico e sottoprodotti di disinfezione);
- studio della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- studio e valutazione dell'efficacia dei trattamenti di disinfezione per Legionella;
- sorveglianza sui dati di qualità e sulle patologie associate al consumo delle acque potabili;
- interventi relativi alle emergenze idriche, deroghe, gestione e comunicazione dei rischi.

## 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 Microbiologia e virologia ambientale e wellness**

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 Qualità ambientale ed ittiocoltura**

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

## **Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione**

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

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;

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

## **Reparto Sostanze e preparati pericolosi**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

## **Reparto Suolo e rifiuti**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

## **Reparto Tossicologia genetica**

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;

- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

## DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento include lo studio delle malattie neurologiche, genetiche, endocrino-metaboliche e patologie legate a tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal Piano Sanitario Nazionale (PSN), quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono 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 malattia di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e di meccanismi cellulari e molecolari nelle malattie degenerative e autoimmuni; 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 neuroendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative e metaboliche ad elevato impatto sociale. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento per la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* – EATRIS), clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network* – ECRIN). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze. 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 2011

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2011 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.

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 2011. 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 (ad esempio 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. 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.

Sono stati condotti diversi progetti di ricerca, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali. 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-Jacob 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 su malattie endocrino-metaboliche e sulle strategie di profilassi e terapia di maggior impatto potenziale per la salute pubblica.

Nel corso del 2011, il Dipartimento ha coordinato il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto EATRIS) e della ricerca clinica (ECRIN).

Le attività di ricerca e di intervento principali dei singoli reparti sono qui di seguito sintetizzate.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2011 ha riguardato:

- *Ciclo cellulare, senescenza cellulare e medicina rigenerativa*
- Sono stati avviati studi *in vitro* che mirano ad identificare le cause dell'incompleta replicazione del DNA in cellule terminalmente differenziate indotte a rientrare nel ciclo cellulare. *In vivo*, la sottrazione del CKI p21 è stata applicata al muscolo scheletrico intatto mediante infezione con Adeno-associated virus (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, con particolare riguardo alle cellule satellite, responsabili della riparazione del muscolo scheletrico. La riattivazione del ciclo cellulare mediata dalla sottrazione di p21 è stata applicata a cellule in senescenza replicativa e in senescenza indotta da un oncogene (ras). Ciò ha permesso di effettuare studi citogenetici e biochimici che hanno evidenziato similarità e differenze fra le due condizioni.

- *Meccanismi di signaling e di stress ossidativo in eritrociti umani indotto dal gas monossido di carbonio (CO)*
- Studi in eritrociti di donatori sani hanno evidenziato che il CO, noto gas tossico, è un importante mediatore della fisiopatologia vascolare, agisce sul metabolismo del glucosio e modifica significativamente l'omeostasi dei tioli intracellulari. I risultati ottenuti indicano il coinvolgimento di enzimi glicolitici (Banda 3) e del *pathway* dei pentoso fosfati (G6PDH) nella produzione di cofattori (NADPH) che attivano enzimi in grado di catalizzare il rilascio del glutatione legato alle proteine citosoliche tra le quali la più importante è l'emoglobina. In collaborazione con il Reparto di *Imaging* molecolare e cellulare del Dipartimento di BCN.
- *Stress ossidativo nelle patologie vascolari degenerative su base infiammatoria*
- Sono proseguiti gli studi riguardanti l'aumentata capacità pro-ossidante del sangue di pazienti con patologie infiammatorie croniche o rare (lupus eritematoso e malattia di Kawasaki) aventi in comune una compromissione dell'apparato cardiovascolare. Nel sangue di alcuni pazienti è stato rilevato l'aumento delle concentrazioni di biomarcatori di stress ossidativo quali le specie reattive ossidanti, i composti correlati con il *pathway* del monossido di azoto (NO) (la nitrotirosina e l'antagonista dell'NO sintasi endoteliale dimetilarginina asimmetrica, l'enzima plasmatico pro-ossidante mieloperossidasi e le modifiche ossidative del citoscheletro degli eritrociti). Questi biomarcatori sono indicatori della disfunzione endoteliale e dell'attivazione delle cellule del sangue correlabili con il rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari tipiche di queste patologie. In collaborazione con: il Dipartimento del Farmaco, il Policlinico Umberto I e l'Ospedale Bambino Gesù di Roma.
- *Stress ossidativo e nanoparticelle*
- Le nanoparticelle (diametro <100 nm) sono inquinanti ambientali e la loro presenza è associata all'insorgenza di stati infiammatori cronici con esiti sulla salute umana comprendenti tumori e patologie polmonari e cardiovascolari. Il presente studio riguarda il danno ossidativo indotto in un sistema modello *in vitro* (*Caco cell*) dalle nanoparticelle di zinco e titanio. Studi preliminari ottenuti con le tecniche di Risonanza Paramagnetica Elettronica e di *immuno-spin trapping* suggeriscono che questi composti sono in grado di ossidare alcune proteine citosoliche attraverso la formazione di radicali dell'ossigeno (in particolare OH). In collaborazione con il Dipartimento di AMPP.
- *Stress ossidativo, difetto di riparazione del danno del DNA e basse dosi di radiazioni ionizzanti*
- Il presente studio riguarda la caratterizzazione dell'ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti di fibroblasti derivati da pazienti affetti da patologie correlate con il danno da riparazione del DNA (sindrome di Cockayne e *xeroderma pigmentosum*). Studi preliminari indicano che queste cellule, rispetto a quelle normali, presentano: i) produzione basale elevata di specie reattive ossidanti, ii) profilo metabolico alterato, e iii)

ipersensibilità a basse dosi di radiazioni ionizzanti con accumulo di danno ossidativo nel DNA dopo esposizione ad agenti ossidanti. In collaborazione con il Dipartimento AMPP.

- *Stress ossidativo e patologie tiroidee di interesse chirurgico*
- Lo studio ha il fine di valutare lo stress ossidativo nei soggetti affetti da tireopatia ed eleggibili per intervento chirurgico di tiroidectomia totale. Questo studio viene effettuato attraverso l'utilizzo di una metodologia innovativa, l'*Electron Paramagnetic Resonance* (EPR), in grado di valutare, su sangue intero, in tempo reale, lo stress ossidativo, sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo. Questo studio sarà effettuato su campioni di sangue provenienti da pazienti affetti da gozzo multinodulare, proliferazione follicolare e cancro della tiroide, reclutati nel Dipartimento di Scienze chirurgiche del Policlinico Umberto I, prima e dopo l'intervento di tiroidectomia totale.
- *Colture di cellule staminali nel tumore della mammella*
- Lo studio pilota, in collaborazione con il Policlinico Umberto I, è mirato a verificare la possibilità di identificare cellule staminali tumorali nel tumore della mammella valutando, anche dal punto di vista laboratoristico, le condizioni "ambientali" che possano favorire la crescita di queste cellule in coltura. Un altro aspetto del progetto prevede l'identificazione delle cellule staminali del tumore della mammella in istotipi tumorali diversi (carcinoma duttale invasivo, carcinoma lobulare invasivo) e in stadi diversi della malattia, col fine di valutare se e come queste variabili possano influenzare la crescita cellulare.
- *Identificazione di biomarcatori in malattie immunomediate e nei tumori*
- Biomarcatori umorali. 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; IV) identificare biomarcatori di danno della barriera ematoencefalica associati a microparticelle purificate dal sangue di pazienti con sclerosi multipla. Biomarcatori cellulari. L'obiettivo principale di questa linea di ricerca è stato l'identificazione di fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria e la loro valutazione come possibili marcatori diagnostici, prognostici e predittivi di risposta alla terapia. In particolare è stato approfondito lo studio del ruolo delle differenze di genere nella patogenesi delle malattie autoimmuni.
- *Spettrometria di massa delle proteine*
- La "facility di proteomica" dell'ISS, un gruppo di interesse interdipartimentale informale di cui fa parte il nostro Reparto, ha svolto numerose collaborazioni con gruppi interni ed esterni all'ISS.

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

Il Reparto si occupa di alcune patologie degenerative del sistema nervoso centrale che sono al centro dell'attenzione della sanità pubblica: l'Alzheimer, le Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST o *Transmissible Spongiform Encephalopathy*, TSE) o malattie da prioni, la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), il morbo di Parkinson.

- *Progetti svolti nel settore delle malattia da prioni*
  - 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 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 hanno rivelato che gli effetti, statisticamente significativi, nel prolungare la sopravvivenza degli animali, sono legati al sesso.

In un secondo progetto abbiamo cercato di valutare le alterazioni a carico del metabolismo del colesterolo in corso di infezione con agenti delle TSE e di verificare l'effetto di farmaci ipocolesterolemizzanti sull'infezione. Il nostro studio in un modello di colture cellulari e in un modello animale di scrapie ha mostrato che vi sono evidenti alterazioni del metabolismo del colesterolo (esterificazione della molecola) durante l'infezione, anche in corso di trattamento con pravastatina. Questi dati sono stati oggetto di pubblicazione.

- 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 (Giorgi *et al*, *Proteomics* 2009) 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 dell'Università "Sapienza" 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 la BSE o con la variante amiloidotica (BASE). Stiamo lavorando attualmente alla messa a punto della procedura di purificazione della proteina patologica a partire tessuto encefalico di bovini con BSE.

- 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

Lo studio delle cause molecolari della variabilità fenotipica nelle forme genetiche di TSE è stato incentrato sul *cluster* calabrese della MCJ genetica associata alla mutazione E200K nel gene PRNP, analizzando la presenza del fenomeno dell'anticipazione genetica (il lavoro è in preparazione), analogamente a quanto succede nel *cluster* libico della stessa mutazione. Nel corso dell'anno 2011 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 delle analisi genetiche (analisi gene PRNP per inserzioni o delezioni nell'*octarepeat*; analisi del *Copy Number Variants* nel *locus* del gene PRNP e *Genome Wide Association Study*) nel *cluster* calabrese. Dallo studio pilota effettuato con il GWAS abbiamo identificato cinque *Single Nucleotide Polymorphisms* (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 *outbreed* (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 abbiamo completato e pubblicato uno studio sulla rimozione dell'infettività da prioni mediante nanofiltri. Stiamo inoltre studiando l'efficacia delle procedure di precipitazione con etanolo per la rimozione dell'infettività da prioni.
- Studi per la ricerca di nuovi *biomarker* diagnostici in campioni di plasma prelevati da pazienti con CJD sporadica  
Sono stati raccolti campioni di plasma da 17 casi di CJD sporadici, 17 casi con malattia di Alzheimer e 20 soggetti sani che sono stati sottoposti a una fase di screening per mezzo di una analisi delle proteine con spettrometria di massa quantitativa. Nella fase di validazione i potenziali *biomarker* per la MCJ sporadica, individuati nella prima fase, sono stati indipendentemente misurati con immunoturbidimetria.  
I sette *biomarker* individuati sono tutte proteine della fase acuta dell'infiammazione. I valori di queste proteine risultano aumentati in maniera statisticamente significativa nei pazienti con MCJ sporadica in comparazione con quelli delle stesse proteine nel plasma dei soggetti affetti da Alzheimer e nei soggetti sani, come confermato dalle misurazioni in immunoturbidimetria. Questi *biomarker* suggeriscono la presenza di un'infiammazione sistemica generalizzata nelle malattie da prioni. Questi dati saranno oggetto di una pubblicazione.
- 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, Division of Prion Disorders and Related Infectious Agents* (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 biologico 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.
- 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 dell'Università "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 amiloidogenico 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 (seppur 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 attuate per ridurre questo rischio.

In questo progetto, finanziato dall'*Alliance Biosecure* (Francia), e svolto in collaborazione con *Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies*, SEPIA e CEA stiamo effettuando una serie di studi volti a: i) valutare lo stato di aggregazione del nucleo amiloidogenico; ii) analizzare l'efficacia delle procedure che inattivano i prioni sull'attività amiloidogenica dell'inoculo di Alzheimer.

- Ricerca di nuove tecniche per la diagnosi delle TSE

In collaborazione con il Dipartimento del Farmaco dell'ISS è continuata 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 ha dato una serie di risultati che verranno presentati al meeting sugli esosomi di Göteborg, in aprile 2012. In aggiunta si continua 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.

- *Progetti svolti nell'ambito del settore della malattia di Alzheimer (MA) e della SLA*

Analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer

- Analisi dei geni coinvolti nella conversione da *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a malattia di Alzheimer

Lo studio ha lo scopo di individuare possibili determinanti genetici in grado di predire la progressione del fenotipo clinico da MCI a MA. Nel corso dell'anno si è completato la raccolta di campioni ematici sia di pazienti affetti da MA che di soggetti MCI e individuato, mediante lo studio della letteratura più recente, i possibili geni candidati per l'analisi. Inizialmente sono stati scelti i seguenti geni: ApoE, Sor11, Gab2, Cyp46, PRNP, MAPT e Nos3. In particolare, da una prima analisi sono stati individuati due geni che nella nostra popolazione potevano essere considerati dei possibili fattori di rischio per lo sviluppo della MA: la *Sortilin-related receptor 1* (Sor11) e l'Apo E. La

nostra analisi genetica, quindi, si è focalizzata su due SNP “chiave” rappresentativi dei due *cluster* individuati da studi precedenti e precisamente l’rs641120 e l’rs101015 per valutare se, nei pazienti arruolati, si osservasse un’associazione tra almeno una di queste varianti della SORL1 e lo sviluppo della MA e, soprattutto, se questi polimorfismi potessero essere considerati determinanti genetici per predire la progressione del fenotipo clinico da MCI a MA. L’analisi genetica condotta sugli SNPs rs641120, rs1010159 e rs2070045 ha mostrato una differente distribuzione delle frequenze genotipiche della variante rs641120 di SORL1 nei pazienti con MA, rispetto ai controlli. Inoltre, questo SNP sembra anche essere maggiormente associato ai soggetti MCI che sono convertiti in MA rispetto agli MCI che non sono convertiti. Per quanto riguarda gli altri due SNP essi presentano frequenze simili tra pazienti e controlli. I soggetti arruolati sono stati genotipizzati anche per l’Apolipoproteina E. La frequenza dell’ApoE del nostro campione è in linea con i dati presenti in letteratura.

- Geni coinvolti nell’Alzheimer di tipo familiare

L’obiettivo dello studio è contribuire alla prevenzione, con la diagnosi precoce, nella Demenza di Alzheimer di tipo Familiare (FAD): una patologia neurodegenerativa invalidante del giovane-adulto. In particolare lo studio è stato disegnato per la ricerca di mutazione note e non sui geni della FAD per la diagnosi precoce.

I risultati hanno portato sia all’individuazione di una nuova mutazione genetica sul gene della presenilina 2 (R71W) nell’ambito di un interessante caso ad insorgenza precoce oltre all’individuazione di un nuovo grande pedigree familiare affetto dalla mutazione London sul gene dell’APP, con un peculiare fenotipo clinico (epilessia), e un’alta numerosità di familiari affetti da malattia di Alzheimer ad insorgenza precoce. La famiglia è attualmente sotto indagine per lo studio dei correlati clinici, genetici, epigenetici e di neuroimaging in collaborazione con l’IRCSS S. Lucia.

Studio dei meccanismi patogenetici di altre malattie neurodegenerative

- Modelli animali

I risultati dello studio degli effetti di una dieta arricchita con amminoacidi a catena ramificata (ACR) in un modello murino di SLA indicano una generale *down-regulation* dell’espressione genica nei topi transgenici SOD1 G93A alimentati con una dieta arricchita in aminoacidi ramificati. In particolare, si osserva una *down-regolazione* dei geni coinvolti nello stress di tipo ossidativo: Gpx 7, Gstk 1, oltre a quelli coinvolti nel metabolismo dei superossidi: NOXO1, Nqo1 and Scd1. Altri geni interessanti che risultano modulati nel tessuto cerebrale analizzato, comprendono anche Dnm2, Fancc, Mb, Ift172, Recq14, and Slc38a1 appartenenti tutti alla famiglia dei trasportatori dell’ossigeno. Piccole differenze si osservano tra il modello transgenico per la SOD alimentato con la dieta arricchita di BCAA e il modello alimentato con la dieta standard riguardo all’espressione della citochina pro-infiammatoria cytokine IL-22 associata con il metabolismo delle specie reattive dell’ossigeno (ROS).

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 agli studi già descritti nell'attività del Registro e nei progetti di ricerca sulle TSE del Reparto.

L'attività biostatistica ha contribuito inoltre alla 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 sono stati pubblicati su un rapporto tecnico ISS.

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 in un articolo.

Inoltre partecipa all'attività per la costruzione del Nodo Italiano per l'Infrastruttura di Ricerca ECRIN.

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) (CNMR dell'ISS) ha contribuito alla valutazione della qualità dei dati del Registro Nazionale delle Malattie Rare. I risultati di questa collaborazione sono stati pubblicati su un rapporto tecnico ISS;
- 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 SM: i risultati di questo studio verranno riportati in un articolo da sottoporre per pubblicazione.
- In collaborazione con il gruppo di ricerca del Reparto Metodologie trasfusionali dell'ISS ha condotto le analisi per la valutazione del consumo di plasmaderivati negli emofiliaci italiani: i risultati sono stati pubblicati.

## **Reparto *Imaging* molecolare e cellulare**

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

### *– Oncologia sperimentale*

- Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS nel carcinoma ovarico su xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti *in vivo*, in cellule di carcinoma ovarico e in micro-biopsie di campioni clinici (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, Milano).

Sono stati identificati mediante analisi comparativa di profili spettrali MRS e di parametri di diffusione DW MRI effetti precoci in risposta ad un trattamento innovativo con D609 un inibitore della fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina (PtdCho-plc) e dopo trattamento con agente citotossico utilizzato ancora oggi nel trattamento clinico di cancro ovarico.

Si sono accuratamente caratterizzati i profili metabolici *ex vivo* di modelli preclinici di tumore ovarico derivati sia da impianto orto- che etero-topico della linea cellulare di carcinoma ovarico SKOV3.ip. Analisi spettrali su campioni biotici hanno mostrato chiaramente che vi è un aumento di colina nel profilo spettrale direttamente proporzionale al tempo che intercorre tra espunto del campione e il suo congelamento.

Inoltre, la messa a punto di tali modelli ha permesso di monitorare *ex vivo* alterazioni nel profilo spettrale nei tumori con o senza trattamento. Analisi in alta risoluzione MRS su estratti cellulari hanno chiaramente evidenziato un ruolo determinante dell'enzima PtdCho-plc in cellule arrestate nella crescita dopo trattamento con cisplatino, suggerendo che l'inibizione di questo enzima potrebbe rappresentare un bersaglio molecolare nello sviluppo di nuove terapie mirate in tumori di origine epiteliali.

- Identificazione e caratterizzazione del ruolo del ciclo della fosfatidilcolina in cellule progenitrici (cellule staminali tumorali) del carcinoma ovarico per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, Milano).

In questo anno insieme al carcinoma ovarico è stato studiato anche il carcinoma della cervice in quanto entrambi rappresentano le maggiori cause di morte per cancro ginecologico nel mondo.

Nel presente studio sono stati messi a confronto cellule "staminali" tumorali cresciute come sfere di cervice uterina A431 (A431-SPH) con la linea parentale A431 (A431-WT) e cellule immortalizzate (ma non tumorali) HACAT. Analisi MRS *in vitro* in alta risoluzione hanno mostrato che il rapporto GPC/PCho era circa due volte più elevato ( $P < 0.001$ ) nelle linee tumorali A431-WT e A431-SPH, a confronto con cheratinociti HACAT non tumorali, suggerendo una modulazione degli enzimi del ciclo della PtdCho nelle cellule A431 rispetto alla controparte non tumorale. Poiché nel laboratorio si sono ottenute evidenze del coinvolgimento della PtdCho-plc nella capacità di modulare il differenziamento cellulare, abbiamo focalizzato l'attenzione dell'espressione, localizzazione, e ruolo della PtdCho-plc nella componente staminale cresciute come sfere. Analisi di microscopia confocale hanno mostrato che la PtdCho-plc è presente solo in alcune cellule della popolazione che compongono la sfera.

Saggi di efficienza clonale di formazione di sfere hanno rivelato che il trattamento con D609 (inibitore della PtdCho-plc) riduce in maniera significativa la capacità delle cellule A431 parentali di originare sfere. Saggi di titolazione di D609 hanno indicato che la dose in grado di rallentare la proliferazione delle sfere A431 senza effetti osservabili di citotossicità è di circa 30 volte inferiore (1,5 µg/ml) a quella utilizzata per la linea parentale.

La potenzialità del D609 come possibile farmaco in grado di eliminare specificamente la sottopopolazione di cellule tumorali iniziatrici o di indurne un differenziamento è stata confermata mediante analisi di *Real Time Polymerase Chain Reaction* (PCR). Questa tecnica ha permesso di evidenziare l'effetto di questo inibitore sull'espressione di geni staminali, quali CD133, Nanog, Nestina e Oct4.

In base ai risultati di espressione, localizzazione e proliferazione cellulare è quindi possibile che nel tumore della cervice l'enzima c svolga una funzione analoga a quella osservata in altri istotipi tumorali, modulando l'attività e l'espressione di recettori responsivi a stimoli mitogenici, tra cui HER1. Inoltre, PtdCho-plc potrebbe svolgere un ruolo aggiuntivo e in parte diverso nelle sfere A431 rispetto alla linea parentale e alla controparte normale. Considerando la riduzione della capacità clonale di crescita come sfera delle cellule parentali A431 e gli effetti citotossici, osservati sulle sfere A431 dopo trattamento con basse dosi di D609, è possibile ipotizzare che PtdCho-plc svolga un ruolo fondamentale nei meccanismi di proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali iniziatrici in grado di crescere in sospensione come sferoidi.

- Identificazione del ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, Milano; Istituto Tumori Pascale, Napoli).

L'overespressione sulla membrana plasmatica del recettore HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) è riportata nel 20-25% dei tumori ovarici. La formazione di eterodimeri di HER2 con altri membri della famiglia EGFR innesca l'attivazione di meccanismi di trasduzione del segnale recettoriale responsabili della tumorigenesi di cellule overesprimenti HER2, con conseguente esaltazione dell'amplificazione di HER2 a livello trascrizionale. Nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato per la prima volta dimostrato l'esistenza di una stretta interazione fisica tra PtdCho-PLC e HER2. L'inibizione di PtdCho-PLC da parte di D609 promuove l'internalizzazione di HER2 riducendone fortemente (del 70-80%) il contenuto globale e ritardando (di 48-72 h) la riespressione in membrana di nuove molecole di recettore. L'inibizione di PtdCho-PLC indotta da D609 in cellule overesprimenti HER2 è associata a marcati effetti antiproliferativi. Queste evidenze suggeriscono l'interesse di valutare ulteriormente il ruolo dell'inibizione della PtdCho-PLC come possibile strumento per contrastare gli effetti tumorigenici dell'amplificazione di HER2, e approfondire diversi aspetti della biologia di cellule HER2 overesprimenti.

Sono stati condotti studi di pH extracellulare e intracellulare in melanomi murini B16-OVA, le loro modulazioni a seguito di trattamenti con agenti antiacidi (inibitori delle pompe protoniche e bicarbonato) erano osservate fino a cinque ore dalla somministrazione dell'agente antiacido.

- Studi condotti sul recettore CXCR4 per chemochina CXCL12 come marcatore biologico e molecolare di risposta clinica e target terapeutico in modelli di tumori cerebrali. Effetti sulla risposta microgliale e sull'inibizione della migrazione delle cellule tumorali (in collaborazione con l'Istituto Tumori Pascale, Napoli).
- Analisi metaboliche mediante risonanza magnetica in cellule con mutazione dell'enzima isocitrato deidrogenasi (IDH1) con una conseguente produzione di idrossiglutarato (2-HG). La mutazione è presente nei gliomi di grado III e nel GBM secondario e sembra associata alla sopravvivenza prolungata. I meccanismi attraverso i quali 2HG possa agire come un "onco-metabolita", non sono noti e nessun tentativo è stato fatto ancora di indirizzare questa mutazione terapeuticamente. La possibilità di seguire con MRS le modulazioni metaboliche associate a questa mutazione può contribuire alla comprensione dei meccanismi biochimici e nel verificare se il 2-HG unito ad altri metaboliti possano essere utilizzati come marker diagnostici *in vivo* (in collaborazione con l'Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano).
- Identificazione parametri MRI di effetti precoci in risposta a trattamenti nel modello di carcinoma corticosurrenalico in topi immunodeficienti. Sono stati svolti studi su un modello di carcinoma corticosurrenalico, con l'obiettivo di seguire l'effetto di due

farmaci, il convenzionale tamoxifene e un ligando selettivo del recettore GPR30, denominato G-1, e dei due in associazione. Il G-1 regola l'attivazione di una serie di segnali intracellulari (es. MAPK e PI3K) coinvolti nella proliferazione e migrazione cellulare (in collaborazione con l'Università della Calabria, Arcavacata di Rende, Cosenza, e l'Università "Sapienza" di Roma).

- Studi sull'uso di nanoparticelle (NP) in un modello di melanoma murino. Abbiamo seguito con MRI l'effetto di Ft-NP (particelle di magnetite all'interno di gusci formati dalle catene H della ferritina umana) per definire se le Ft-NP siano dotate di sufficiente potenziale diagnostico e terapeutico per essere sottoposte ad ulteriori studi pre-clinici e clinici (in collaborazione con l'Istituto di Biologia e Patologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche, e l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata-IRCCS di Roma).
- Studi sul metabolismo aerobico, la formazione e consumo di ATP e di molecole fosforilate ad alta energia, responsabili di un equilibrio cellulare che coinvolge approssimativamente circa 3.000 metaboliti essenziali, che non hanno una semplice funzione di nutrienti, ma anche antiossidanti, di regolazione del volume cellulare e di alterazioni dei segnali cellulari. Nell'ipossia, ischemia e stress ossidativo, dove le condizioni patologiche causano un aumento dei radicali dell'ossigeno, si sono osservate alterazioni del metabolismo cellulare. In questo scenario abbiamo studiato sia il ruolo della via mediata da LKB1/AMPK in cellule tumorali ipossiche (collaborazione con Istituto Oncologico del Veneto, IOV, Padova) che la comunicazione retrograda da danni al DNA e al mitocondrio in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce (collaborazione con AMPP, Reparto di Epidemiologia Molecolare, ISS). I risultati ottenuti hanno mostrato un aumento del contenuto di ROS associate ad significative alterazioni del profilo spettrale. Queste alterazioni metaboliche sono in parte revertite dall'uso di anti-ossidanti. Sono in corso studi approfonditi per chiarire il link del macchinario biochimico e vie di trasduzione del danno ossidativo.

– *Diagnostica oncologica*

HIBCRIT-2. Studio nazionale, di tipo osservazionale, prospettico e non randomizzato, coordinato presso l'ISS, è 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. Gli obiettivi principali consistono: i) nell'armonizzazione dei criteri di arruolamento per lo screening delle donne a rischio, percorsi diagnostici e metodi di raccolta, analisi statistica e valutazione dei dati, in base a protocolli concordati a livello nazionale; ii) nella messa a punto di un piano di prevenzione secondaria delle donne a rischio di carcinoma mammario ereditario, mediante uso integrato di MRI e tecniche di *imaging* convenzionale.

Oltre alla finalizzazione dell'infrastruttura informatica dedicata e alla costituzione di una rete multicentrica nazionale, lo studio si è ufficialmente concluso il 31/12/2011. I risultati principali, che sono in fase di elaborazione e consolidamento, possono essere riassunti nel seguente breve prospetto. Alla suddetta data sono state arruolate 860 donne, sono stati eseguiti un totale di 2.326 round di diagnostica multimodale, pari a 2,74% round/donna. Nel corso dello studio sono stati diagnosticati 44 casi di tumore mammario, di cui sei *in situ* e 38 invasivi. È attualmente in studio la valutazione delle performance diagnostiche delle modalità di *imaging* utilizzate nello studio (ecografia mammaria, mammografia e MRI a contrasto dinamico).

Un rilevante aspetto dello studio HIBCRIT nel suo complesso riguarda lo stato recettoriale per estrogeno (ER) e progesterone (PgR) 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.

– *Malattie neurodegenerative e neuro comportamentali*

- È stato condotto uno studio 1H MRS in un modello di sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD) nel ratto. Nel modello, ottenuto mediante inoculo di un vettore lentivirale contenente un inibitore della serotonina nell'ippocampo di ratti adulti, è stato osservato un aumento della concentrazione dell'N-acetilaspato, segnale indicatore dell'integrità e funzionalità neuronale. Sono, inoltre, in corso analisi di connettività funzionale (fMRI) sullo stesso modello.
- È stato condotto uno studio 1H MRS *in vivo* in un modello di autismo in topi Reeler. Sono stati caratterizzati i profili spettrali di differenti aree cerebrali.
- È stato condotto uno studio MRI/MRS sulle alterazioni biochimiche presenti nello striato di topi adulti a seguito dell'ablazione delle cellule staminali periventricolari ottenuta con somministrazione di ganciclovir (in collaborazione con l'Istituto di Neurologia Sperimentale, Fondazione San Raffaele, Milano).
- È stato caratterizzato un modello di topo distrofico (mdx) con studi di morfologia attraverso tecniche MRI e di metabolismo con 1H e 31P MRS, sia nel muscolo che nel cervello durante la progressione della malattia (in collaborazione con l'IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma).

– *Attività istituzionali*

Nel corso del 2011, nell'ambito dei compiti istituzionali del Reparto sono stati espressi pareri per l'autorizzazione all'installazione e utilizzo di apparecchiature per risonanza magnetica per uso diagnostico sull'uomo.

Pareri sulle seguenti domande di autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature a risonanza magnetica con valore di campo statico di induzione magnetica pari a tre tesla:

- IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma;
- Ospedale Cannizzaro di Catania;
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma;
- IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino" di Pavia;
- Ospedale San Salvatore dell'Aquila.

Richieste di chiarimenti e di documentazione integrativa relative alle seguenti domande volte ad ottenere l'autorizzazione di cui sopra:

- IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino" di Pavia;
- Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino;
- Istituto di Ricerca Diagnostica e Nucleare S.D.N. di Napoli;

Parere sulla seguente domanda di autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiatura a risonanza magnetica con valore di campo statico di induzione magnetica pari a sette tesla:

- IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (PI);

Esame della documentazione allegata alle seguenti comunicazioni di installazione di apparecchiature RM da 3 T già autorizzate all'uso diagnostico:

- Centro Oncologico Fiorentino, Casa di Cura "Villa Nova" di Sesto Fiorentino (FI);
- Azienda ASL n. 6 "Vicenza";
- IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia;



- Fondazione C.N.A.O. – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Milano, sede di Pavia;
- Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano.

## **Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso**

Nel corso del 2011, sono proseguite le attività di ricerca e di coordinamento scientifico di progetti nazionali da parte di diversi membri del Reparto.

- *Ruolo fisiologico della proteina MLC1 e il suo coinvolgimento nella leucoencefalopatia megalencefalica*
- Al fine di comprendere il ruolo fisiologico della proteina MLC1 e il suo coinvolgimento nella leucoencefalopatia megalencefalica, una rara leucodistrofia a esordio infantile, sono proseguiti gli studi biochimici per l'identificazione di nuovi interattori molecolari e per la caratterizzazione delle relazioni tra MLC1 e gli interattori precedentemente identificati nel nostro laboratorio. Questi studi hanno portato a dimostrare per la prima volta il coinvolgimento diretto di MLC1 nei processi astrocitari che regolano gli scambi ionici e il volume cellulare attraverso il suo legame con l'enzima Na, K ATPase e la sua relazione funzionale con il canale del calcio TRPV4. Inoltre è proseguito lo studio avviato lo scorso anno in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma e mirato a verificare l'ipotesi che alterazioni nella localizzazione e/o espressione di MLC e di molecole ad essa associate possono 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 (ovvero 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 dei modelli patologici studiati (Progetto finanziato da ELA *Fondation de Recherche*).
- *Patogenesi, diagnosi e terapia della sclerosi multipla*
- 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. Nel corso del 2011, il nostro Reparto ha messo a punto metodiche di PCR, molto sensibili e specifiche, per lo

studio del carico virale, dell'espressione genica del virus di Epstein-Barr e della risposta immunitaria in frammenti di tessuto cerebrale *post mortem* (isolati mediante la tecnica della laser capture microdissection), nel liquor e nel sangue periferico di pazienti con SM (Ricerca finalizzata 2007).

- 
- *Nuove strategie terapeutiche in grado di stimolare la rimielinizzazione endogena*
- Lo scopo del progetto è di identificare nuove strategie terapeutiche in grado di stimolare la rimielinizzazione endogena che possano essere rapidamente trasferite a pazienti affetti da malattie demielinizzanti/dismielinizzanti. La parte iniziale del progetto ha riguardato lo screening *in vitro* di una libreria di circa 2.000 composti, già approvati per uso umano, al fine di identificare sostanze che possono promuovere sopravvivenza, proliferazione e migrazione di progenitori degli oligodendrociti murini. Nel corso del 2011 sono stati identificati 15 composti con attività stimolante sulla proliferazione e/o il differenziamento di precursori degli oligodendrociti *in vitro* (Progetto Fondazione Roma).

## **Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare**

Il Reparto di Metabolismo ed Endocrinologia ha svolto sia attività di ricerca che attività istituzionali.

Relativamente alle attività di ricerca, queste hanno riguardato la continuazione di studi finalizzati alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario, quali patologie tiroidee e diabete. In particolare:

- *Patologie tiroidee*
- Sono continuati gli studi epidemiologici relativi sull'ipotiroidismo congenito (IC), realizzati sulla base dei dati raccolti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC). Questi hanno messo in evidenza come in Italia, così come in altri paesi dove sono attivi programmi di screening neonatale di massa, l'incidenza della patologia sia aumentata negli ultimi dieci anni e che questo aumento sia dovuto essenzialmente all'aumentato rilevamento di forme *mild* di IC. Ciò è reso oggi possibile da più sensibili sistemi di dosaggio dell'ormone tireostimolante (*Thyroid-stimulating hormone*, TSH) alla nascita, che rappresenta il marcatore biologico di elezione per lo screening neonatale dell'IC. Tuttavia il confronto delle incidenze della patologia nelle varie Regioni italiane ha evidenziato che anche l'esposizione in gravidanza a fattori ambientali specifici svolge un ruolo nel modulare l'incidenza della patologia. I fattori ambientali più rilevanti su scala nazionale sono la carenza nutrizionale di iodio, cui il nostro Paese è ancora esposto, e l'esposizione a sostanze chimiche di sintesi (*endocrine disruptor*) quale risultato dell'attività industriale o dell'utilizzo di pesticidi in aree caratterizzate da agricoltura intensiva. Relativamente a quest'ultimo fattore di rischio, è stato ampliato uno studio su modello murino esposto, dall'epoca fetale fino all'età adulta, a basse dosi di etilentiourea (ETU) che rappresenta il metabolita comune a tutti gli etilenbisditiocarbati, una categoria di fungicidi molto usata in agricoltura. I risultati ottenuti hanno evidenziato che anche l'esposizione a basse dosi (simili a quelle cui è esposta la popolazione generale attraverso la dieta) determinano effetti tireostatici nelle topine gravide e nella generazione F1, sia a breve che a lungo termine, suggerendo una possibile associazione tra esposizione in gravidanza a ETU e ipofunzione tiroidea alla nascita.
- *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.
- In particolare questi studi sono indirizzati a verificare dati recenti della letteratura che dimostrano la presenza di alterazioni precoci a livello del comparto neurogliale retinico in corso di malattia diabetica. I dati prodotti nel nostro laboratorio confermano che in modelli sperimentali di breve esposizione del tessuto retinico ad alti livelli di glucosio si evidenzia uno stato di attivazione della componente gliale della retina e l'induzione di segnali di sopravvivenza neuronale. Nello stesso modello sperimentale abbiamo, inoltre, evidenziato l'induzione di alterazioni di specifiche molecole di segnale correlate al sistema renina-angiotensina che sembrano avere un ruolo nei segnali di protezione neuronale. Sono stati utilizzati anche modelli sperimentali per lo studio delle fasi più tardive, in particolare mediante i prodotti avanzati della glicazione (AGE), i cui risultati preliminari sembrano confermare la mancata riproducibilità delle alterazioni riscontrate nei modelli di danno iniziale. Sono, inoltre, in corso studi volti ad esaminare le possibili interazioni tra un recettore degli AGE, il RAGE, e uno dei Toll-Like Receptors (TLRs), il TLR4, che è stato recentemente indicato come una molecola del sistema dell'immunità innata che potrebbe avere un ruolo nell'attivazione del sistema infiammatorio osservato nel danno vascolare diabetico. Questi studi sono svolti in collaborazione con il Reparto di Cellule staminali ed endotelio, Dipartimento EOMM, e con il *Medical College of Georgia* (GA-USA), all'interno di un progetto Italia-USA. Sono, infine, in corso studi in collaborazione con il Reparto di Neurobiologia Molecolare sul ruolo del *Pigmented-Epithelial Derived Factor* (PEDF) nella patogenesi del danno neurogliale retinico diabetico
- Un altro settore dell'attività di ricerca sul diabete è costituito dalla collaborazione al Progetto IGEA (Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica), del Reparto di Farmaco-Epidemiologia-CNEPS, che ha prodotto l'aggiornamento del "Documento di indirizzo per la Gestione Integrata del diabete tipo 2 nell'adulto" e, nell'ambito del quale, è stata organizzata la V edizione del Congresso "Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza" che si è tenuto presso l'ISS il 7-8 marzo 2011
- *Attività istituzionale*
- 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).
- Relativamente al 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, sono stati ad oggi reclutati circa 5.000 bambini affetti da forme permanenti di IC. Per ciò che riguarda l'incidenza della patologia, questa si è confermata essere di 1:2.000 nati vivi (periodo di osservazione 2000-2006). La frequenza di disgenesia tiroidea è risultata pari al 70% di tutte le diagnosi effettuate (40% ectopia, 25% agenesia, 5% ipoplasia), mentre il 30% dei casi presentava ghiandola in sede (22% ghiandola normale, 8% iperplasia tiroidea). L'attività del Registro ha riguardato anche l'individuazione di punti critici del programma di screening nel nostro Paese. I risultati ottenuti (variabilità nell'utilizzo del *cut off* del TSH e criticità nel flusso di informazioni tra Reparto di nascita-Centro Screening Centro Follow-up) hanno permesso di segnalare la necessità di un processo di armonizzazione e ottimizzazione del programma screening in Italia. Pertanto il Registro,

insieme alla Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e alla Società per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), ha promosso l'attivazione di un progetto per la stesura di "Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'IC". Parallelamente, il Registro è stato invitato a collaborare, dalla *European Society of Pediatric Endocrinology*, alla realizzazione di una "*International Consensus Conference on Congenital Hypothyroidism*", che vede impegnati i maggiori esperti internazionali sull'IC al fine di creare un modello procedurale relativo allo screening, alla diagnosi clinica e al management del paziente con IC, che possa essere adottato da quei Paesi in cui non è ancora attivo su scala nazionale un programma di screening per la patologia.

- *Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC)*
- Nel 2011 è stata completata la progettazione della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo e sono state attribuite le credenziali di accesso a 167 Centri prescrittori e 229 responsabili di UO, che hanno iniziato l'inserimento dei dati relativi alle visite effettuate e alle relative prescrizioni. Agli utenti è stato inviato anche un manuale della scheda web che, peraltro, verrà messo a disposizione anche sul sito web dell'RNAOC. Nel corso del 2011, la Commissione per autorizzazione in *Small for Gestational Age (SGA)* istituita presso l'RNAOC, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age*, ha esaminato 16 richieste e autorizzato 12 pazienti al trattamento con ormone della crescita (*Growth hormone, GH*). È attualmente in corso la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma responsabile dell'UO italiana all'interno del progetto SAGhE (*Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*) che ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con ormone somatotropo a lungo termine. Sulla base dei criteri di inclusione previsti dal progetto, sono stati arruolati circa 3.500, di cui 1.500 segnalati all'RNAOC ed effettuate analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. A novembre 2011 è stato organizzato il convegno "Il Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato lo stato di diffusione della scheda web e i risultati preliminari del primo anno di attività.
- Al convegno hanno inoltre partecipato i referenti regionali per il GH, i quali hanno illustrato le attività delle Commissioni regionali e le modalità adottate da parte della stesse per le valutazioni delle richieste di trattamento "fuori nota 39".
- 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 hanno evidenziato che, a sei 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 (44% nel 2010), 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. Inoltre, l'analisi dei dati relativi al TSH neonatale, che rappresenta un marcatore biologico sensibile per il monitoraggio dello stato di iodocarenza della popolazione neonatale rappresentativa di una determinata area geografica, hanno evidenziato il permanere di uno stato di iodocarenza nelle tre Regioni pilota per le quali sono stati forniti i dati (Lombardia, Marche, Calabria). Infine, in collaborazione con l'Osservatorio Medicinali dell'ISS, è stato possibile accertare

l'andamento delle prescrizioni di metimazolo (farmaco anti-tiroideo) in Italia, quale indicatore indiretto di nuovi casi di ipertiroidismo che potrebbe rappresentare un effetto indesiderato e transitorio alla iodoprofilassi. L'analisi non ha rilevato alcuna variazione significativa in termini di "pezzi venduti/1.000 abitanti" negli anni successivi all'introduzione della iodoprofilassi, dimostrando così l'assenza di un aumento di nuovi casi di ipertiroidismo in Italia.

- Per quanto riguarda l'incarico relativo alla realizzazione del Nodo Nazionale dell'Infrastruttura Europea per la ricerca clinica ECRIN, è in corso l'identificazione delle strutture nazionali con i requisiti necessari per tale tipo di rete. Sono stati raccolti i dati provenienti dall'Osservatorio per le Sperimentazioni Cliniche dell'AIFA, dal Ministero della Salute e da altre fonti istituzionali, allo scopo di creare un database completo che tenga conto delle diverse aree di ricerca clinica. È in progettazione il sito web, che conterrà le informazioni relative all'attività del nodo e una sezione con accesso riservato per le strutture che saranno accreditate. Nel corso del 2011 è stato presentato e approvato il progetto europeo ECRIN-IA, che si propone di implementare l'infrastruttura europea, in cui è presente una unità operativa dell'ISS. È, inoltre, in corso la richiesta di ECRIN di divenire una ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*), trasformando, così, l'infrastruttura da progetto a entità giuridica sostenuta dagli stati membri firmatari dell'accordo. Nel corso del 2011 è stato discusso e sottoposto alla firma dei Ministri competenti degli Stati firmatari dell'accordo lo statuto di tale consorzio, che verrà sottoposto alla valutazione della CE entro i primi mesi del 2012.

## Reparto Neurobiologia molecolare

Il Reparto si occupa di:

- *Malattie neurodegenerative*
  - Sono stati intrapresi gli studi volti a sviluppare strategie immunoterapeutiche innovative specifiche per la malattia di Alzheimer (AD) utilizzando gli anticorpi intracellulari diretti contro il peptide  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), il cui ruolo nella patogenesi della malattia è ampiamente documentato. Diverse evidenze sperimentali suggeriscono come  $A\beta$ , a livello intracellulare, si accumuli in diversi compartimenti tra cui l'apparato secretorio (in particolare il reticolo endoplasmatico e il Trans-Golgi) e i compartimenti sinaptici. Tra le strategie potenzialmente efficaci dirette contro  $A\beta$ , quelle basate sugli anticorpi ricombinanti si sono dimostrate molto promettenti e diversi protocolli sono ormai in fase clinica avanzata. L'efficacia della tecnologia degli anticorpi intracellulari nel contrastare la tossicità associata a diverse proteine quali l' $\alpha$ -synuclein nel Parkinson e l'huntingtin nella malattia di Huntington, ci ha indotto a sviluppare nuove strategie immunoterapeutiche dirette contro le forme oligomeriche del peptide  $A\beta$  1-42 utilizzando questo approccio. In particolare, è stato inizialmente subclonato un anticorpo a singola catena (scFv), specifico per le forme oligomeriche di  $A\beta$  1-42, nel vettore pscFvexpress-sec che dirige l'espressione dell'anticorpo nell'apparato secretorio di cellule di mammifero (Sec-ScFvAbeta1-42). È stato inoltre generato un vettore che indirizza l'espressione dell'anticorpo scFv anti- $A\beta$  1-42 oligomerico verso il compartimento pre-sinaptico (PreSyn-ScFvAbeta1-42) sfruttando il *loop* M3-M4 della subunità alpha 7 del recettore nicotino. Questo dominio contiene una sequenza autonoma e dominante che permette di dirigere proteine di membrana generiche preferenzialmente verso il compartimento pre-sinaptico. Per questo scopo abbiamo ingegnerizzato il vettore per l'espressione in

membrana di scFv, pscFvexpress-mem, con questa sequenza pre-sinaptica specifica. Per ottenere una prima caratterizzazione degli anticorpi intracellulari generati, abbiamo transfettato con entrambi i vettori linee cellulari neuronali che overesprimono mutazioni specifiche del gene codificante APP, la proteina precursore di A $\beta$ , e che producono quantità elevate di oligomeri di A $\beta$  1-42. L'analisi per immunofluorescenza delle cellule trasfettate ha dimostrato come entrambi gli anticorpi, Sec-ScFvAbeta1-42 e PreSyn-ScFvAbeta1-42, sono espressi in modo efficiente e mostrano la localizzazione subcellulare corretta.

- In collaborazione con l'IRCSS San Raffaele-Pisana Roma si è intrapreso uno studio volto a delineare il ruolo dell'alterazione della funzionalità nucleolare nella patogenesi di AD. Una ridotta attività di sintesi proteica, associata all'accumulo di RNA ribosomale (rRNA) ossidato specificatamente nelle regioni del cervello maggiormente colpite nei pazienti AD (come l'ippocampo e la corteccia), suggerisce come la funzionalità del nucleolo sia alterata in AD. Inoltre è stato recentemente osservato come il peptide A $\beta$ , nella sua forma oligomerica, interagisce *in vitro* con diverse proteine ribosomali così come con proteine coinvolte nel processo di sintesi proteica ed è in grado di inibire in maniera dose dipendente questo processo. Al fine di determinare la correlazione tra generazione di A $\beta$  e alterazione della funzionalità nucleolare, abbiamo inizialmente analizzato, mediante microscopia ottica e immunofluorescenza, la morfologia e il volume dei nucleoli di cellule PC12 trattate con il peptide A $\beta$ . Abbiamo osservato come, dopo 24 ore di trattamento con 50  $\mu$ M di A $\beta$ , si ha un aumento sostanziale del volume nucleolare così come un alterazione della sua morfologia. L'analisi della proteina nucleolina, una proteina chiave nel processo di maturazione e biogenesi dei ribosomi che risulta fortemente ridotta sia a livello ippocampale che corticale nei pazienti AD, ha inoltre mostrato come il trattamento con A $\beta$  altera la sua distribuzione, inducendo un suo spostamento dal nucleolo verso il compartimento nucleoplasmatico. Un effetto simile è stato osservato trattando le cellule con camptotecina, un inibitore della topoisomerasi I che induce danno al DNA associato a stress nucleolare. Per esaminare l'effetto dell'A $\beta$  sulla trascrizione dell'rRNA abbiamo analizzato, mediante immunofluorescenza su cellule PC12, l'incorporazione di un precursore alogenato dell'RNA (5-FU) a livello nucleolare sia in cellule trattate che non. Dati preliminari mostrano come la percentuale di cellule che incorporano la 5-FU è minore in seguito a trattamento con A $\beta$ .
- Sono proseguiti gli studi in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza di Roma, volti a chiarire il ruolo di infezioni ripetute da HSV-1 sulla comparsa dei principali *marker* di neurodegenerazione. Risultati ottenuti precedentemente mostrano il coinvolgimento diretto di HSV-1 nel processo metabolico che porta al clivaggio della proteina precursore dell'amiloide (APP) e alla formazione di frammenti della proteina con un documentato potenziale neurotossico, tra i quali il peptide b-amiloide (Ab), che, come noto, gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi di AD. Tali risultati, ottenuti nell'arco di un unico ciclo di replicazione virale, suggeriscono che le infezioni ricorrenti da HSV-1 che avvengono durante la vita possano contribuire all'induzione dei fenomeni neurodegenerativi che si manifestano in età avanzata. Appare quindi di particolare interesse definire il ruolo di HSV-1 nella generazione dei principali *marker* biochimici e funzionali di AD, su modelli sperimentali di infezione ricorrenti *in vitro* (colture primarie di neuroni di ratto) e *in vivo* che possono mimare le condizioni di infezioni erpetiche ricorrenti tipiche dell'uomo. Pertanto, si sono intrapresi esperimenti finalizzati a mettere a punto un modello sperimentale di infezione recidivante da HSV-

1 in colture primarie di neuroni corticali di ratto, utilizzando l'aciclovir (ACV) per inibire la replicazione virale e facilitarne la latenza nei neuroni e trattamenti di ipertermia per indurre la riattivazione del virus latente. Le condizioni sperimentali utilizzate (somministrazione di ACV un giorno prima dell'infezione con HSV-1 e trattamento ipertermico sei giorni dopo la somministrazione di ACV) hanno permesso di realizzare un solo ciclo di riattivazione virale a causa della elevata mortalità neuronale osservata in seguito allo shock termico. Sono in corso esperimenti per testare diverse condizioni sperimentali (numero di neuroni in coltura, tempi di somministrazione di ACV necessari per indurre la latenza di HSV-1, stimoli di riattivazione virale) al fine di aumentare il numero di cicli di riattivazione di HSV-1 e realizzare un modello sperimentale di infezione recidivante da HSV-1 che possa mimare le condizioni delle infezioni ricorrenti tipiche nell'uomo.

- È proseguito lo studio sulla neuroprotezione antieccitotossica indotta dalla curcumina in colture retiniche primarie. I risultati hanno mostrato che l'attività neuroprotettiva della curcumina è correlabile ad una aumentata espressione della subunità 2A del recettore NMDA.
- *Malattie rare*
  - Sono proseguiti gli studi sulla malattia di *Niemann-Pick* di tipo C (NPCD), in cui la mutazione del gene NPC1 porta all'accumulo di colesterolo e sfingomieline negli endosomi. Questa caratteristica è associata con la presenza di grovigli neurofibrillari nel cervello, neurodegenerazione e deficit cognitivi, le cui cause sono ancora poco definite. Risultati ottenuti precedentemente avevano mostrato come la riduzione dell'induzione/mantenimento della *Long Term Potentiation* (LTP), studiata nella regione CA1 di fettine di ippocampo di topi NPC<sup>-/-</sup>, fosse associata ad un deficit dei *pathway* intracellulari a valle dei recettori NMDA AMPA e Kainato, sostenuto da una riduzione dei livelli di fosforilazione delle chinasi MAP/Erks nei topi NPC<sup>-/-</sup> rispetto ai topi di controllo. Sono stati quindi valutati gli effetti del Miglustat, unico farmaco attualmente disponibile per il trattamento dei pazienti, sulla plasticità sinaptica in termini di ripristino delle condizioni di induzione/mantenimento della LTP e dei livelli di fosforilazione delle MAP/ERKs che conseguono alla stimolazione tetanica dei recettori AMPA, NMDA e kainato. I risultati ottenuti hanno mostrato che l'induzione e il mantenimento della LTP misurata nella regione CA1 di fettine di ippocampo di topi NPC<sup>-/-</sup> trattati con Miglustat per 15 giorni (0,2 mg/kg, somministrazione orale) sono ripristinate e paragonabili a quelle misurate nei topi wt, suggerendo che il farmaco sia in grado di ripristinare il deficit dei meccanismi responsabili della plasticità sinaptica nei topi NPC<sup>-/-</sup>. Tuttavia, non è stato possibile osservare nessun effetto del Miglustat sui livelli di fosforilazione delle chinasi MAP/ERKs. Sono in corso esperimenti volti a chiarire questo punto.
  - In collaborazione con il CNMR, il Dipartimento MIPI e con il Reparto di Biomarcatori nelle patologie degenerative del Dipartimento BCN, abbiamo identificato i residui della  $\beta$ -dystrobrevina, una componente del complesso associato alla distrofina (DPC), fosforilati *in vitro* dalla PKA, e dimostrato che la treonina 11 della  $\beta$ -dystrobrevina è il sito di regolazione dell'interazione con la chinesina, una proteina chiave nel trasporto intracellulare. I nostri risultati indicano inoltre che la treonina 11 della  $\beta$ -dystrobrevina è fosforilata anche dalla PKC, suggerendo che questo aminoacido sia un residuo chiave nell'attivazione di diverse vie di trasduzione del segnale.
  - In collaborazione con il Reparto di Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso è 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 motorio e declino mentale. Attraverso il sistema del doppio ibrido nel lievito avevamo già identificato la sub unità  $\beta 1$  della Na/K ATPasi come una proteina partner di MLC1. I dati da noi pubblicati nel 2011 dimostrano che MLC1 e Na/K ATPasi fanno parte di un complesso multiproteico che comprende anche Kir4.1, sintrofina e distrobrevina, e suggeriscono che, attraverso la sua interazione con la Na/K ATPasi, MLC1 sia coinvolta 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, tra cui TERF2IP (*Telomeric repeat-binding factor 2-interacting protein*)/RAP1, un fattore di trascrizione coinvolto nelle funzioni telomeriche e nell'apoptosi.
- In collaborazione con il CNMR è continuato lo 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*
  - È stato intrapreso uno studio volto alla identificazione di alcuni microRNA espressi e modulati in modo specifico in cellule staminali neurali al fine di identificarne la funzione biologica e i meccanismi attraverso i quali partecipano allo sviluppo, alla plasticità e alla riparazione del sistema nervoso centrale. I microRNA (miRNA) sono classe di RNA non codificanti, che regolano post-trascrizionalmente l'espressione di alcuni geni, inibendo la traduzione o determinando la degradazione degli mRNA a cui si appaiano. Numerosi miRNA sono espressi nel sistema nervoso centrale dove svolgono ruolo regolatorio del differenziamento neuronale, della sinaptogenesi e della plasticità neuronale. Molti di essi sono differenzialmente espressi nel corso dello sviluppo e del differenziamento del sistema nervoso, e l'alterata espressione di diversi miRNA è stata di recente associata a diverse malattie neurodegenerative. Lo studio portato avanti in quest'ultimo anno ha permesso di identificare uno specifico miRNA espresso e modulato durante il differenziamento di cellule progenitrici verso un fenotipo neuronale. Si tratta del miR-34a, altamente conservato fra le specie, il cui ruolo è stato fino ad ora associato alla insorgenza di diversi tipi di tumore. I nostri studi mostrano che, in aggiunta al suo coinvolgimento nella trasformazione cellulare, il miR-34a ha anche un ruolo durante lo sviluppo di cellule nervose, e che alterandone l'espressione, mediante vettori ricombinanti adenoassociati di tipo *knock-in* o *knock-out*, si è in grado di variare il numero e la morfologia dei neuroni in coltura così come l'espressione di marcatori chiave nella funzionalità e plasticità neuronale quali: PSD95, proteine sinaptiche e canali di membrana del calcio.
  - 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), interazione che suggerisce la possibilità che la  $\beta$ -distrobrevina sia coinvolta nei processi di regolazione della cromatina e nel differenziamento neuronale, aprendo nuove prospettive per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base del coinvolgimento neuronale nei pazienti distrofici.



- Allo scopo di chiarire il ruolo della  $\beta$ -distrobrevina nel differenziamento neuronale, è in corso uno studio sull'espressione della  $\beta$ -distrobrevina e delle proteine HMG in neuroni primari di corteccia e ippocampo a diversi DIV.
  - In collaborazione con il gruppo del 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  $\beta$ -distrobrevina (DTNB) tramite miR-143, un microRNA che i nostri esperimenti preliminari indicano come un probabile candidato nella regolazione di questo gene. Condizioni di ossigenazione ridotta inducono le cellule staminali neuronali a rimanere quiescenti, mentre condizioni di leggera ipossia, ne favoriscono la proliferazione e differenziazione. Nel corso del 2011 abbiamo studiato l'espressione dei diversi fattori HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*) in un modello di cellule neuronali (NTERA-2) indotto a differenziazione tramite trattamento con acido retinoico e mantenute in uno stato di ipossia ( $pO_2=2,5\%$ ) rispetto a colture mantenute in normossia ( $pO_2=20\%$ ). I nostri dati indicano che condizioni di ipossia inducono un aumento dell'espressione di HIF-1 $\alpha$  in queste cellule, mentre HIF-2 $\alpha$  viene espresso in maniera anomala anche in condizioni di normossia. Abbiamo identificato due possibili siti di HIF sul promotore del gene della  $\beta$ -distrobrevina (DTNB) sui quali siamo caratterizzando i meccanismi di legame con HIF-1 $\alpha$ . I nostri risultati suggeriscono che lo stato di ossigenazione del tessuto, e quindi lo stato di attivazione di HIF-1 $\alpha$ , possa essere uno dei fattori che regolano l'espressione del gene DTNB.
- *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. Risultati ottenuti precedentemente dal nostro gruppo di ricerca avevano dimostrato che l'infezione da HSV-1 induce in colture primarie di neuroni corticali l'accumulo di  $\gamma$ H2AX, noto marcatore del danno al DNA, nel nucleo delle cellule infettate rispetto a quelle di controllo. In particolare i *foci* di  $\gamma$ H2AX si localizzano nella cromatina neuronale in maniera dipendente dal tempo di infezione e dalle molteplicità di infezione (*Multiplicity Of Infection*, MOI) di virus utilizzate, specificamente nelle cellule infettate rispetto a cellule di controllo. Al fine di identificare le diverse possibili rotture al DNA indotte dall'infezione erpetica nei neuroni, sono state messe a punto le condizioni sperimentali per il *Comet assay*, che consente di valutare qualitativamente e quantitativamente la frammentazione del DNA a livello della singola cellula, evidenziando selettivamente eventuali siti alcalo labili, rotture a singolo (*Single-sideband modulation*, SSB) e doppio filamento (*Double Side Band*, DSB). Risultati preliminari indicano che l'infezione da HSV-1 induce DSB nei neuroni corticali di ratto. In accordo con ciò e analogamente a quanto visto in precedenza per la subunità catalitica del complesso della DNA-PK (DNA-PKcs), principale componente del meccanismo di riparo dei DSB maggiormente operante nei neuroni (NHEJ), i livelli proteici di Ku80, subunità regolatoria del complesso della DNA-PK, sono significativamente ridotti in corso di infezione erpetica. In particolare, a partire da 8h dall'infezione (p.i.) l'anticorpo anti-Ku80 utilizzato per il *western blotting* rivela, oltre alla proteina nativa, la comparsa di una banda di peso molecolare superiore a Ku80 che non è presente nei lisati delle cellule di controllo. L'intensità di tale banda aumenta sensibilmente con il procedere dell'infezione, mentre l'espressione della proteina Ku80 viene fortemente ridotta 24h p.i. Una possibile interpretazione di questo risultato è che l'infezione erpetica favorisca l'ubiquitinazione di Ku80 e la sua conseguente degradazione via proteasoma. Per verificare tale ipotesi, sono stati

condotti esperimenti di infezione in presenza di un inibitore del proteasoma (MG132), o del suo veicolo (dimetilsolfossido, DMSO) come controllo. La valutazione mediante western blotting del pattern di espressione di Ku80 ha mostrato come il trattamento con l'inibitore del proteasoma induce un accumulo della banda di maggiore peso molecolare (presumibilmente Ku80 ubiquitinata) già a partire da 6h p.i. Nel loro insieme questi risultati indicano che l'infezione erpetica modula l'espressione di DNA-PKcs e KU80, e suggeriscono una conseguente possibile alterazione del meccanismo di riparo NHEJ cui consegue un accumulo dei DSB.

- In collaborazione con il Dipartimento del Farmaco, il Reparto di Neuroscienze Comportamentali e il Reparto di Neurotossicologia e Neuroendocrinologia del Dipartimento BCN è stato condotto uno studio sull'effetto della CNF1, tossina prodotta da ceppi di *Escherichia Coli*, in un modello murino di sindrome di Rett, una condizione rara di disordine dello sviluppo neurale, che si accompagna a deficit cognitivi. La tossina CNF1 ha il suo target molecolare nelle RhoGTPasi, su cui agisce bloccandole nella loro forma attivata, legata al GTP. Studi precedenti avevano mostrato che la modulazione delle RhoGTPasi indotta dalla tossina è in grado di determinare un riarrangiamento dell'actina, un rafforzamento della plasticità sinaptica e un miglioramento delle performance cognitive in ratti *wild type*. È stato sperimentato l'utilizzo della tossina nel modello murino di Rett MeCP2-308, in cui il gene MeCP2, che risulta mutato nel 90% dei casi di Rett, viene espresso una forma tronca. La somministrazione del CNF1 per via intracerebroventricolare ha migliorato notevolmente il fenotipo comportamentale dei topi MeCP2-308. Inoltre si è dimostrato in grado di contrastare gli evidenti segni di atrofia astrocitaria presenti sia nel corpo calloso, sia nel giro dentato ippocampale degli animali. In parallelo si è osservato un ripristino dei normali livelli di IL6, in ELISA, e di marcatori gliali e bioenergetici, analizzati attraverso NMR, diminuiti nel topo MeCP2-308. Questi risultati esortano a proseguire gli studi sul CNF1, al fine di verificare un suo possibile utilizzo quale target terapeutico nella malattia di Rett. In parallelo, sempre in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco, è stato condotto uno studio *in vitro* per caratterizzare l'effetto del CNF1 sulle popolazioni neuronali e gliali, utilizzando colture primarie di ratto. Lo studio ha mostrato che l'esposizione diretta al CNF1 determina un rimodellamento del citoscheletro neuronale che porta ad un'alterazione dell'albero neuritico, con diminuzione delle ramificazioni più sottili e perdita di sinapsi. Al contrario, se la tossina viene somministrata a colture di astrociti, questi aumentano la loro capacità di fornire un supporto neurotrofico. I neuroni cresciuti su astrociti trattati in precedenza con CNF1 sono infatti in grado di sviluppare un albero neuritico più esteso, con formazione di sinapsi più numerose. Questi studi dimostrano che gli astrociti possono essere un target farmacologico del CNF1 e suggeriscono che gli effetti stimolanti la plasticità sinaptica osservati *in vivo* possano essere mediati dagli astrociti.
- Sono iniziati i lavori finalizzati all'attivazione dell'infrastruttura IATRIS Neuroscienze, un settore specificamente dedicato alla neurologia traslazionale di IATRIS, il nodo italiano della EATRIS. Il network ha come obiettivo la realizzazione di una rete che permetta scambi più proficui tra i neuroscienziati italiani che si occupano di ricerca traslazionale e l'erogazione di servizi che rendano tale ricerca più agevole.
- Sono proseguiti gli studi sul ruolo dello stress ossidativo nell'insorgenza del danno nelle malattie neurodegenerative. Come modello *in vitro* sono stati utilizzati i sinaptosomi, terminali sinaptici isolati da cervello di ratto, trattati con un potente

ossidante prodotto della reazione tra ossido nitrico e superossido, il perossinitrito (PN). La tossicità del PN è dovuta alle sue proprietà ossidanti e nitranti a carico dei residui di tirosina e triptofano e la presenza di nitrotirosine nelle proteine è causa di interferenza nella trasduzione dei segnali mediati dalla fosforilazione in tirosina. Nel nostro sistema sperimentale la sinaptofisina (SYP), proteina integrale della membrana delle vescicole sinaptiche, è modificata dal PN proprio nella regione C-terminale esposta nel versante citoplasmatico ricca di residui di tirosina e responsabile delle interazioni con la tirosina chinasi src e con altre due proteine sinaptiche, la sinaptobrevina (VAMP2) e la Dinamina I (DynI). L'analisi di spettrometria di massa (MS/MS) ha permesso di identificare le tirosine modificate nella regione C-terminale della SYP: delle due tirosine fosforilate dal PN, la Y263 e la Y273, solo la Y273 risulta essenziale nell'interazione e attivazione delle tirosina chinasi src e lyn. Inoltre, è stato studiato il ruolo delle tirosine modificate dal PN nell'interazione con le proteine sinaptiche VAMP2 e DynI coinvolte nel processo di eso-endocitosi. È stato osservato sia un aumento dell'associazione SYP/VAMP2 sia una riduzione del complesso SYP/DynI in maniera dose-dipendente alla concentrazione di PN. Questi risultati suggeriscono un ruolo dello stress ossidativo nella organizzazione strutturale dei complessi proteici alla terminazione sinaptica che potrebbero determinare un'alterazione del rilascio di neurotrasmettitori alla terminazione sinaptica.

- In collaborazione con il Dipartimento del Farmaco sono in corso esperimenti finalizzati allo studio del ruolo della fosfatasi STEP e delle chinasi della famiglia di src negli effetti sinaptici del trattamento con cocaina di fettine di striato di topo in relazione al recettore purinico A2A. Gli stessi esperimenti sono in fase di realizzazione anche su fettine di striato ottenute da topi KO del recettore A2A trattate con cocaina. I risultati finora ottenuti suggeriscono un ruolo della fosfatasi nella risposta intracellulare mediata dalla cocaina e dipendente dal recettore A2A nelle aree corticostriatali utilizzate.
- In collaborazione con il CNMR, è proseguito lo studio sull'espressione della disbindina, una proteina coinvolta nel trasporto intracellulare e nella biogenesi di organelli 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 principalmente nelle cellule gliali di Müller e negli astrociti.

## Reparto Neurologia sperimentale

Il Reparto si occupa di:

- *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*
  - Ruolo dei recettori nucleari PPAR- $\gamma$  in oligodendrociti.  
Sono proseguiti gli studi riguardanti gli effetti di agonisti dei recettori PPAR- $\gamma$  in oligodendrociti in coltura, allo scopo di caratterizzare il ruolo dell'attività mitocondriale nel potenziamento delle variazioni oscillatorie del Ca<sup>2+</sup> intracellulare (in esperimenti di *video-imaging* con Fluo-3) e nella promozione del processo di differenziamento oligodendrocitario (attraverso la immuno-identificazione di marcatori specifici). La parziale inibizione del complesso I della catena respiratoria

riscontrato in pazienti di SM, quando indotta sperimentalmente in oligodendrociti in coltura con esposizione a basse dosi dell'inibitore specifico rotenone, è risultata capace di causare il rallentamento del processo differenziativo e di diminuire l'efficienza della propagazione delle onde di Ca<sup>2+</sup>, fenomeni entrambi revertiti dalla preventiva esposizione con l'agonista del recettore PPAR- $\gamma$ . Ciò a ulteriore conferma delle potenzialità degli agonisti di tale recettori, già utilizzati in clinica come anti-diabetici, nella promozione della difesa oligodendrocitaria e della mielinizzazione.

- Effetti neuroprotettivi dei fitoprostani sulla linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y

I fitoprostani sono derivati della perossidazione dell'acido alfa-linolenico, presente nella parete delle cellule vegetali. Nelle piante, i fitoprostani costituiscono un meccanismo di difesa dall'insulto ossidativo, mentre gli effetti su sistemi cellulari animali sono ancora poco noti a causa della disponibilità limitata di molecole dovuta alla difficoltà di sintesi stereoselettiva. Tuttavia, in macrofagi murini hanno mostrato un effetto antiinfiammatorio. È stata valutata l'attività neuroprotettiva di una serie di molecole di fitoprostani di tipo I e II, (fitoprostani B1 tipo I e II (SE175B, SE195S) e i relativi enantiomeri (SE175A SE194R) e racemi a catena corta da 12 atomi di carbonio (SE165B e SE172)) che sono state sintetizzate e fornite dall'Università di Montpellier, Francia sulle cellule di neuroblastoma umano (SH-SY5Y). È stato osservato che, tra le molecole testate, i fitoprostani B1 di tipo I SE175B e SE195S e l'enantiomero di tipo II SE175A riducono la mortalità cellulare indotta perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), mentre l'enantiomero di tipo II SE194R non mostra alcun effetto rilevante sulla vitalità cellulare. Risultati preliminari mostrano gli stessi effetti protettivi anche su SH-SY5Y differenziate per trattamento con acido retinoico. Sono al momento in corso studi sull'azione dei fitoprostani su precursori di oligodendrociti. Studi preliminari con fitoprostani B1 di tipo I suggeriscono una azione protettiva con gli stessi dopo insulto con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

- *Ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale nella regolazione della neurogenesi*

Nel corso del 2011 abbiamo proseguito gli studi di caratterizzazione del processo di attivazione microgliale in seguito a stimoli attivatori di varia entità e durata e analizzato come i fenotipi funzionali risultanti regolino la neurogenesi a partire da cellule staminali/precursori neurali.

Utilizzando come modello di studio colture organotipiche ippocampali, abbiamo adottato paradigmi di stimolazione differenti e volti a evidenziare fenomeni di memoria cellulare e plasticità fenotipica in microglia: in linea con i dati da noi precedentemente descritti su colture microglial purificate, i risultati ottenuti dimostrano che uno stimolo infiammatorio cronico, diversamente da uno di tipo acuto, conferisce alla microglia proprietà anti-infiammatorie, neuroprotettive e pro-neurogeniche polarizzandola verso un fenotipo definito M2. Una prima esposizione ad uno stimolo attivatorio altera inoltre la capacità di tali cellule di rispondere ad uno stimolo successivo a distanza di tempo, suggerendo l'instaurarsi di meccanismi di memoria molecolare durevoli (manoscritto in preparazione). La conoscenza di tali meccanismi ha notevole rilevanza per le patologie neurologiche e neurodegenerative a base infiammatoria e sarà oggetto di ulteriori studi.

- *Caratterizzazione dell'attivazione microgliale in un modello di glioblastoma*

In collaborazione con il Reparto di *Imaging* molecolare e cellulare, sono stati effettuati studi di caratterizzazione dei fenotipi M1-M2 acquisiti da microglia associata a glioblastomi, in topi con inoculo intracerebrale con cellule di glioblastoma umano U87;

sono stati valutati gli effetti del trattamento con antagonisti del recettore per la chemochina CXCL12 (SDF-1), espressa a elevati livelli dalle cellule tumorali e promuovente l'invasione del glioma e il tropismo di macrofagi/microglia verso di esso.

In linea con dati di letteratura la microglia associata ai glioblastomi acquisisce un fenotipo M2, pro-tumorale; il trattamento dei topi con il peptide Phe7, antagonista specifico del recettore, polarizza invece l'attivazione microgliale in senso M1, potenzialmente anti-tumorigenico, suggerendo che tale peptide abbia notevoli potenzialità terapeutiche per il trattamento dei glioblastomi.

– *Attivazione microgliale, aminoacidi a catena ramificata e SLA*

Nell'ambito di un progetto di ricerca (in collaborazione con il CNEPS), che intende valutare l'ipotesi che l'assunzione di aminoacidi a catena ramificata (ACR) leucina, isoleucina e valina e/o di creatina favorisca la manifestazione clinica della SLA, sono proseguiti gli studi riguardanti gli effetti di livelli elevati di aminoacidi a catena ramificata ACR sulla risposta microgliale.

Dai nostri studi è emerso che la microglia cresciuta in terreno arricchito in ACR (BME/ACR) ha una risposta pro-infiammatoria meno accentuata rispetto alle colture in terreno normale (BME), caratterizzata da una minore produzione di mediatori pro-infiammatori M1 e un'augmentata espressione di alcuni marcatori tipici del fenotipo M2. Analizzando le proprietà funzionali delle cellule esposte a ACR, abbiamo riscontrato una invariata capacità migratoria e una maggiore attività fagocitica. Inoltre, la produzione di fattori protettivi per i motoneuroni, come IGF-1 risulta diminuita nelle colture BME/ACR.

Queste osservazioni indicano che cellule microgliali esposte a ACR presentano un profilo funzionale non assimilabile né al tipo M1, presentando una risposta infiammatoria più moderata della controparte in terreno normale, né al tipo M2, essendo carente in alcune delle funzioni neuroprotettive e anti-infiammatorie suggerendo che l'utilizzo di ACR possa alterare importanti funzioni della componente immunitaria innata del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Inoltre è stata valutata anche la capacità dei mitocondri di condizionare l'attività microgliale/macrofagica. Sembra, infatti, che esista una correlazione fra l'attività mitocondriale (vista come attività della catena respiratoria e parallela produzione di ROS) e lo stato funzionale, nel senso di un potenziamento dell'attività bioenergetica mitocondriale nel fenotipo M2 (stato di attivazione alternativa) rispetto all'M1. In questo senso, nel prosieguo dello studio dell'effetto dell'esposizione ad elevate dosi di aminoacidi ACR sull'attività microgliale, si è voluto porre l'attenzione anche su parametri mitocondriali quali il potenziale di membrana l'espressione di proteine quali l'UCP2, capace di regolare la produzione mitocondriale di ROS, e la produzione di ATP. Si è osservato che l'esposizione a ACR non fa variare il potenziale di membrana mitocondriale ma causa la diminuzione della produzione totale di ATP.

– *Ruolo dei recettori adenosinici A2A nel ripristino dell'omeostasi del Ca<sup>2+</sup> lisosomiale in modelli in vitro della sindrome metabolica Niemann Pick (in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco)*

Da recenti osservazioni risulta che la sindrome *Niemann Pick* (NP) sia caratterizzata da un accumulo lipidico lisosomiale e che una alterata distribuzione del Ca<sup>2+</sup> possa contribuire alla sua patogenesi. Allo scopo di verificare quanto la stimolazione dei recettori adenosinici A2A possa ripristinare la normale maturazione endo/lisosomiale, la distribuzione del colesterolo e l'omeostasi del Ca<sup>2+</sup> lisosomiale, abbiamo utilizzato tecniche di misurazione indiretta del Ca<sup>2+</sup> lisosomiale, di citochimica e di

immunoidentificazione di specifici marcatori lisosomiali, autofagici e del colesterolo. Tali esperimenti sono stati svolti su modelli *in vitro* della NP quali fibroblasti da pazienti NP, oltre che colture microgliali e oligodendrocitarie (dato il coinvolgimento nella patologia NP di una componente infiammatoria e di demielinizzazione) in cui l'alterata distribuzione del colesterolo veniva sperimentalmente indotta. Da tali esperimenti è risultata la capacità dei recettori A2A di ripristinare l'omeostasi del Ca<sup>2+</sup> e di proteggere dalle alterazioni sopra menzionate. Parallelo al danno lisosomiale abbiamo inoltre evidenziato un danno mitocondriale (diminuzione del potenziale mitocondriale e dell'espressione del complesso IV della catena respiratoria, MTCO), alterazioni a loro volta corrette dalla stimolazione dei recettori A2A. Nell'insieme risulta che la stimolazione farmacologica dei recettori A2A possa essere considerata come potenziale intervento terapeutico nella cura della patologia NP.

– *Ruolo dell'enzima MTH1 nella protezione da danno ossidativo (in collaborazione con AMPP)*

In questa annualità sono proseguiti gli studi riguardanti la caratterizzazione dell'effetto protettivo svolto dall'enzima MTH1, conosciuto per la sua capacità di riparazione del danno ossidativo a DNA/RNA, in modelli cellulari di Huntington (linee esperimenti Huntingtonina mutata e/o tramite stress mitocondriale con acido 3 nitro propionico). In particolare sono in fase di ultimazione gli studi riguardanti la protezione del danno mitocondriale in cellule sovra-esprimenti l'enzima, su parametri quali la fissione e fusione mitocondriale. A tal fine si sta valutando l'espressione di proteine coinvolte in tali processi (Mfn1 e DRP1 con tecniche di immuno-identificazione in colture cellulari e di western blot su estratti mitocondriali).

– *Identificazione del ruolo funzionale della proteina MLC1*

Mutazioni della proteina MLC1 risultano alla base dell'insorgenza della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali. Recentemente, con tecniche bio-molecolari sono stati individuati alcuni fra i potenziali interattori funzionali di tale proteina, fra i quali anche il canale permeabile al Ca<sup>2+</sup> TRPV4. Dato il ruolo di tale canale nella regolazione cellulare degli equilibri osmotici, si è voluto studiare il ruolo della proteina nativa e di alcune mutazioni patologiche sulla capacità cellulare di rispondere allo stress iposmotico con un aumento del Ca<sup>2+</sup> intracellulare dovuto all'apertura del canale TRPV4. A tale scopo sono state recentemente sviluppate linee cellulari esprimenti tali proteine (la nativa e tre diverse mutazioni patologiche) nelle quali si è potuto osservare la maggiore efficienza nello sviluppo di transienti di Ca<sup>2+</sup> (indotti da stress iposmotico o dall'applicazione dell'agonista specifico TRPV4) in cellule esprimenti la proteina nativa rispetto alle forme mutate. Queste osservazioni inducono a proporre un ruolo funzionale della proteina MLC1 nei complessi meccanismi che governano gli equilibri idro-salini e che conferiscono la capacità cellulare di adeguarsi alla loro variazione.

– *Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie del neonato e dell'adulto: Studi sui gemelli*

- Misurazione dei livelli di isoprostano e della capacità anti-ossidante totale (CAT) 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. È terminata 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 restrizione di crescita fetale. Un secondo studio si è focalizzato sulla differenza di genere nella vulnerabilità al danno ossidativo in coppie di gemelli di

nesso diverso, dimostrando che i maschi, a parità di età gestazionale e di peso alla nascita, sono più esposti a stress ossidativo delle femmine. La finalità 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.

- Identificazione e misurazione di parametri biochimici e genetici come potenziali indicatori precoci di rischio di insorgenza di demenza – in collaborazione con l'UO 1 – Valutazione clinica ed epidemiologica della progressione del deficit cognitivo – CNESPS, nell'ambito del progetto “un approccio integrato per la 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, MCI”).

Lo studio è iniziato su una coorte costituita dalle coppie di gemelli ancora in vita, nati tra il 1926 e 1940, residenti nella provincia di Latina, identificate dal Registro Italiano Gemelli tra il 2002 e il 2005, la cui capacità cognitive era stata valutata attraverso una batteria di test neuropsicologici largamente utilizzati nella clinica. Sono stati analizzati 116 gemelli (58 coppie) sottoposti a diversi test cognitivi tra cui il *Minimal* (corretto poi per livello di istruzione) e le parole ricordate (Numero di parole, prima e seconda prova). È stata inoltre valutata la depressione (Scala di Misurazione della Depressione, *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*, CESD). Sono stati quantificati i livelli serici di acido urico, CAT e P-selectina. Da un'analisi preliminare per individui si è osservata una correlazione fenotipica tra CAT e parole ricordate alla prima prova ( $r=0.20$ ), tra acido urico e parole ricordate alla prima prova ( $r=0,178$ ) e una correlazione inversa tra punteggi di *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) e valori di P-selectina ( $r= -0,29$   $P=0,008$ , aggiustando per sex). Dall'analisi per coppie è emersa una correlazione intraclassa più elevata tra i gemelli monozigoti (MZ) rispetto ai gemelli dizigoti (DZ) per l'acido urico (MZ=0,509 e DZ=0,326) e per la P-selectina (MZ=0,65 e DZ=0,09).

## Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività scientifica del Reparto di Neuroscienze comportamentali, copre un vasto spettro di tematiche di stampo psicobiologico, con particolare enfasi agli aspetti ontogenetici e alle terapie innovative.

Il Reparto partecipa regolarmente a commissioni di Dottorato nazionali e internazionali, e alla formazione di studenti laureandi, dottorandi e post-doc italiani e stranieri. Detiene un brevetto relativo a terapie innovative per la cura della sindrome di Rett. Inoltre, partecipa a regolari programmi nazionali e internazionali di valutazione scientometrica e di trasformazione strutturale e funzionale di istituzioni scientifiche nazionali e internazionali, ed è coinvolto nelle attività del *topical team* dell'Agenzia Spaziale Europea (*European Space Agency*, ESA) sulla pianificazione di esperimenti con modelli animali in ambiente microgravitazionale.

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

Un impegno importante riguarda il perfezionamento delle linee guida nazionali e internazionali (OECD, ecc.) per la biologia del comportamento e vari aspetti di bioetica applicata. Più di recente l'impegno del Reparto ha visto una costante azione d'indirizzo per le attività di *pet-therapy* e di agricoltura sociale in Italia con la designazione dall'ISS di esperto

per la redazione di una Legge Quadro e di Linee Guida in materia di Terapie e Attività Assistite dagli animali di concerto con il Ministero della Salute e il Centro di Referenza Nazionale "Interventi assistiti dagli animali". Il Reparto fa anche parte del Tavolo interistituzionale per gli interventi terapeutici e riabilitativi in agricoltura ed è coinvolto in alcuni progetti regionali sulla valutazione delle ricadute delle attività di agricoltura sociale su soggetti con disabilità.

Il Reparto effettua anche regolare attività di espressione di pareri sulle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 116/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione biomedica per roditori e primati. Il triennio 2009-2011 di discussione della nuova Direttiva Europea ha visto il Reparto impegnato a livello nazionale e internazionale nella duplice attività di coordinamento a livello europeo (Primatologia), anche finalizzato al progetto EATRIS, e di promozione della cultura delle "3 R" a livello nazionale.

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

Nel 2011 sono proseguite le tradizionali attività di ricerca 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), con particolare riferimento all'effetto di eventi precoci sulla vulnerabilità individuale. Sempre nell'ambito dei disturbi neuropsichiatrici sono proseguiti studi su modelli murini transgenici (sindrome di Rett, corea di Huntington, autismo infantile, 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.

Inoltre, sono stati intrapresi studi finalizzati a perfezionare la definizione degli stati vegetativi attraverso l'integrazione di indici comportamentali e neurofisiologici, tramite l'utilizzo di tecniche osservazionali e statistiche sofisticate.

Sono proseguite, anche in collaborazione con il Laboratorio di "*Comparative Ethology*" del *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), le ricerche sul ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da variazioni in elementi fisici o sociali tali da modificare l'SNC e il comportamento nell'adulto, dove i livelli di espressione di fattore di crescita nervoso (*Nerve Growth Factor*, NGF) e fattore neurotrofico cervello-derivato (*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. A tal proposito, è stato anche organizzato il Corso "La nuova Direttiva Europea 2010/63 sulla sperimentazione animale: aspetti teorici, normativi e applicativi" (ISS, 26-27 maggio 2011), con accreditamento ECM. Sono state inoltre 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, 23-24 giugno 2011; Convegno: "L'agricoltura sociale come opportunità di sviluppo rurale



sostenibile: prospettive di applicazione nel campo della salute mentale”, ISS, 19 marzo 2011), 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 proceduto (in collaborazione con il San Raffaele, il Centro di Riabilitazione “Villa Buon Respiro” di Viterbo e L’Università Telematica San Raffaele) alla messa a punto di programmi di ricerca 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 riabilitazione equestre 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 che 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 internazionale “*Use of Rho GTPases activating toxins for the treatment and/or prevention symptomatology associated with Rett syndrome*” (WO2011/101881).

## Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

Nel corso del 2011 l’attività sperimentale si è articolata secondo due linee di ricerca:

– *Effetti neuro comportamentali e neuroendocrini di xenobiotici*

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. In particolare l’analisi delle aree cerebrali in animali esposti perinatalmente ai pesticidi organo fosforici indicano alterazioni dell’espressione sia dei recettori degli ormoni steroidei che dei neuro peptidi ipotalamici a livello di strutture limbiche quali l’amigdala, e suggeriscono che l’esposizione precoce a questa classe di composti induce significative alterazioni neuroendocrine, di potenziale interesse ai fini della valutazione del rischio ambientale di disordini del neuro sviluppo umano, quali l’autismo.

Sono attualmente in corso attività sperimentali mirate alla valutazione degli effetti di una esposizione prenatale a chlorpyrifos (un pesticida organo fosforico) su comportanti sociali e espressione di isoforme dell’acetilcolinesterasi, proteine sinaptiche e neuropeptidi (ossitocina, vasopressina).

È proseguita la caratterizzazione degli effetti di una dieta arricchita con integratori alimentari (es. aminoacidi ramificati) sulla vulnerabilità alla SLA, utilizzando ceppi murini wildtype e portatori di mutazioni. I nuovi risultati completati nel dicembre 2011 confermerebbero una specifica vulnerabilità sia comportamentale che in termini di modulazione dell’espressione di geni con funzione antiossidante del modello murino di SLA.

– *Sviluppo e validazione di modelli preclinici di disturbi del neuro sviluppo*

Nello studio dei modelli murini di autismo: i) sono proseguiti gli studi del comportamento sociale e comunicativo nei topi del ceppo BTBR T+tf/J; in parallelo un'analisi della plasticità sinaptica ippocampale in collaborazione con il Dipartimento del Farmaco ha identificato un deficit nei livelli di BDNF e del relativo recettore; 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; iii) sono stati avviati studi di neuroimaging per caratterizzare aspetti neuroanatomici.

In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze Comportamentali, in modelli murini della sindrome di Rett (*Mecp2-308*, *Mecp2-null*), sono stati caratterizzati gli effetti di:

- un trattamento con una tossina di origine batterica (CNF-1) 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 e sulla plasticità sinaptica ippocampale (dati raccolti in collaborazione con il Farm) e sul metabolismo cerebrale (dati raccolti in collaborazione con il Reparto di Imaging Molecolare e Cellulare). Tali risultati hanno costituito le evidenze sperimentali per il deposito di un brevetto internazionale;
- supplementazioni con colina (un precursore del neurotrasmettitore e donatore di gruppi metilici: il trattamento con colina durante lo sviluppo postnatale (prime tre settimane di vita) migliora i livelli di attività esplorativa/locomotoria nei mutanti e aumenta i livelli di espressione di due fattori neurotrofici (NGF e BDNF).

In parallelo all'attività sperimentale condotta su modelli animali è proseguita la partecipazione a progetti nazionali e transnazionali con carattere clinico/epidemiologico: i) collaborazione a registri per patologie neuropsichiatriche in età evolutiva quali l'ADHD; ii) 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; iii) collaborazione al progetto europeo "European Multicentre Tics in Children Studies" (EMTICS) finanziato nell'ambito del VII Programma Quadro; iv) elaborazione di una rassegna scientifica sul tema della sperimentazione animale nella ricerca traslazionale, in relazione alla nuova Direttiva Europea, nell'ambito del progetto EATRIS.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale, e in particolare le attività nel campo dell'autismo, il Reparto ha:

- promosso e 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);
- organizzato un corso diretto ai pediatri di base per informare sugli strumenti diagnostici e di screening precoce dell'autismo, che si è svolto presso l'ISS il 24 e 25 novembre 2011. Esperti dell'ISS sono stati anche coinvolti nei corsi diretti ai pediatri organizzati dalla Società Italiana di Pediatria su queste tematiche;
- realizzato un sito internet istituzionale sui Disturbi dello Spettro Autistico (DSA), attivato nel maggio 2011 e accessibile all'indirizzo <http://www.iss.it/auti/>, che costituisce uno strumento a disposizione delle famiglie, degli operatori sanitari e degli educatori per ottenere informazioni aggiornate e controllate sulle evidenze scientifiche e cliniche e sulle ricerche attive sul tema dell'autismo in Italia e nel resto del mondo di riferimento e per l'aggiornamento per i servizi e per le famiglie;

- contribuito alla preparazione da parte del Ministero della Salute di un Documento di azioni sul tema dei Disturbi dello Spettro Autistico, da sottoporre alla Conferenza Stato Regioni;
- realizzato la pubblicazione del volume ISTISAN 11/33, Serie Rapporti Tecnici dell'ISS dal titolo "*Autism from research to polic*" che raccoglie i lavori del Convegno internazionale organizzato dal reparto insieme al Gruppo Interdipartimentale Autismo tenutosi l'11-12 ottobre 2010 presso l'ISS;
- partecipato alla stesura delle Linee guida sul trattamento dei DSA nell'ambito del Progetto strategico finanziato nel 2008 dal Ministero della Salute.

Un'altra 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.

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 del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, MIUR, Progetto "Martedì scuola e salute").

## Reparto Terapia genica e cellulare

Il Reparto funziona su unità operative rappresentate da attività istituzionali e dalla ricerca scientifica.

Il settimo 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'*European Strategy Forum for Research Infrastructure* (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.

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 comunità europea e che si è concluso a dicembre 2010 e ha ricevuto dal Ministero della Salute l'incarico di coordinare le attività nazionali anche nel periodo di implementazione 2011-2012. In particolare, l'ISS coordina le attività di due *Product Group*, una per le piccole molecole e l'altra per i prodotti medicinali per terapie avanzate (PMTA). Il Reparto ha contribuito alla costruzione del sito web sui PMTA che è stato utilizzato in parte come *deliverable* del progetto europeo EATRIS.

La struttura di EATRIS si è consolidata dopo la firma del *Memorandum of Understanding* (MOU) a settembre con l'accordo di chiedere l'autorizzazione di una ERIC alla CE per la fine del 2012. Il periodo di tempo 2011-2012 verrà usato per la costruzione dell'infrastruttura assemblando le istituzioni accademiche dei vari Paesi e organizzando le Regole operative che ne regoleranno le funzioni.

Il 2011 è stato usato per la preparazione delle bozze di statuto, dei budget e per l'informazione dei partner italiani che partecipano alla IATRIS. Il Reparto ha partecipato a otto congressi nazionali e internazionali di EATRIS con la relativa pubblicazione del sito del nodo italiano di EATRIS ERIC.

Nell'ambito della costruzione del nodo italiano per EATRIS, si è provveduto all'attività di coordinamento e di costruzione del gruppo italiano in attesa che si giunga ad una definizione degli accordi fra i partner governativi per la partecipazione futura ad EATRIS ERIC.

Le attività del Reparto sono state le seguenti:

– *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.
- Gruppo di lavoro sui prodotti per terapia genica (*Gene Therapy Working Party*, GTWP)
- Gruppo di lavoro sui Prodotti cellulari (*Cell-based Products Working Party*, CPWP)
- *Working Group* sulle terapie cellulari (CTP) della Farmacopea europea (*European Directorate for the Quality of Medicines*, EDQM) per la revisione straordinaria di una delle monografie sulla purezza microbiologica dei prodotti per terapia cellulare.

– *Attività scientifica*

Le attività scientifiche del Reparto sono focalizzate su cellule staminali e differenziamento, privilegiando i seguenti temi: i) meccanismi di proliferazione e differenziamento nelle cellule staminali; ii) meccanismi di controllo mediati da fattori nucleari come GATA-1, e ruolo dei recettori nucleari nel differenziamento eritroide; iii) stabilità genomica delle cellule staminali *in vitro*.

In particolare, gli obiettivi strategici in oggetto si sono focalizzati sul controllo della proliferazione dei precursori eritroidi umani primari dai proeritroblasti fino alla maturazione terminale ed enucleazione con la formazione di eritrociti maturi. Il ruolo dei glucocorticoidi e degli estrogeni nel controllo di questi fenomeni è stato rivalutato grazie ai precedenti studi e alla realizzazione che il sistema murino non è rappresentativo della complessità del recettore dei glucocorticoidi nell'uomo.

I nostri sviluppi delle tecniche di coltura *in vitro* ha permesso di identificare un nuovo *pathway* di regolazione che lega i recettori dello *Stem cell factor* (SCF) e dell'eritropoietina a quello citoplasmatico dei glucocorticoidi. Inoltre, la tecnologia di coltura *in vitro* in assenza di siero messa a punto permette di analizzare il ruolo dei cofattori che regolano il processo maturativo terminale degli eritroblasti. Intendiamo proseguire questi studi sia sui precursori normali che in quelli da soggetti con alterazione della eritropoiesi come policitemia vera e Diamond-Blackfan anemia per chiarire un possibile ruolo degli steroidi in queste patologie.

In risposta alle numerose controversie sul rischio posto dall'uso di cellule ottenute da colture *in vitro* come prodotto medicinale intendiamo approfondire gli effetti della espansione e proliferazione sull'induzione di senescenza e la loro rilevanza sul rischio di trasformazione neoplastica.

## **DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE**

Il Dipartimento 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 oncologiche ed ematologiche 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. Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento BCN impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica. Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori. Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "FaBioCell"), da soli o in combinazione con chemioterapia.

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. Il Dipartimento coordina inoltre, su incarico del Presidente, il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo attività di supporto al progetto nazionale "ISS per ACC". In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle Infrastrutture di ricerca europee EATRIS e *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI).

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 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, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011, l'attività di ricerca del Dipartimento ha riguardato principalmente lo studio delle cellule staminali, dei microRNA nella tumorigenesi e nel differenziamento ematopoietico, i meccanismi molecolari sottostanti alcune malattie genetiche dello sviluppo, il ruolo di alcune citochine/chemochine nella regolazione delle risposte immuni e la messa a punto di strategie innovative di immunoterapia dei tumori.

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 2011, sono state isolate cellule staminali da leiomiomasarcoma, 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 (*Mesenchymal Stem Cells*, 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 (*Hematopoietic Stem and Progenitor Cell*, HSPC) da cordone sono stati condotti esperimenti di amplificazione *in vitro* volti a superare le limitazioni al loro impiego nei trapianti. In particolare è stato dimostrato un effetto positivo a lungo termine dell'acido valproico sul trapianto con HSPC in topi NOD SCID. Nel settore dell'ematologia clinica, è proseguito lo screening di donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e di sferocitosi ereditaria e l'attività di gestione del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Sono state inoltre identificate da sangue cordonale cellule circolanti di endotelio emogenico dimostrando la loro transizione ad emangioblasto, capace di produrre endotelio e sangue. Nell'area dedicata ai 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. È stato dimostrato il ruolo antitumorale del miR-126&126\* *in vitro* e *in vivo* nel melanoma. 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 uno studio sul ruolo dei miR nei sarcomi. Studi di espressione genica mediante *microarray* su linee di sarcoma resistenti alle terapie anti-IGFR (*Insulin-like Growth Factor Receptor*) hanno permesso di selezionare alcuni miR significativamente associati alla resistenza. 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. È stata inoltre studiata l'espressione di miR-21 e del suo target *Programmed cell death 4* (PDCD4) in pazienti con leucemia mieloide acuta (*Acute myeloid leukemia*, AML). 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. Gli studi sono stati diretti all'identificazione di nuovi geni-malattia mediante approcci tradizionali e di nuova generazione (sequenziamento dell'esoma). È stata studiata la disregolazione funzionale delle vie di trasduzione del segnale mediate dalle proteine JAK nella leucemogenesi, per mezzo di studi che hanno portato all'identificazione delle mutazioni somatiche di JAK3 quale nuovo evento implicato nelle leucemie linfoblastiche acute. Infine, gli studi sui meccanismi patogenetici alla base della sindrome di Gaucher sono stati diretti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia presente in fibroblasti di pazienti affetti da malattia di Gaucher causata da deficit di saposina C.

Un'ulteriore area di ricerca è stata dedicata allo studio del ruolo degli esosomi, microvescicole rilasciate dalle cellule nell'ambiente extracellulare, nella progressione tumorale, dimostrando la presenza di potenziali marcatori tumorali in pazienti oncologici, come anche di proteine di membrana con funzione chiave nell'organizzazione del segnale cellulare, quali la caveolina. 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 2011 è stato sviluppato, 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.

Nel 2011 il Dipartimento ha sviluppato un complesso di studi nei settori dell'immunoregolazione (con particolare riferimento al ruolo di citochine, chemochine e fattori di trascrizione nella regolazione delle risposte cellulari innate e acquisite a patogeni e antigeni tumorali). Il Dipartimento ha altresì sviluppato nuovi protocolli di immunoterapia dei tumori basati sull'uso di cellule dendritiche (*Dendritic Cell*, DC) generate con IFN-alpha dimostrando la loro particolare capacità di indurre risposte immuni protettive in modelli *in vitro* e *in vivo*. Infine sono state generate nuove conoscenze sul razionale di combinazione tra chemioterapia e immunoterapia (inclusi vaccini tumorali). In tale contesto, sono stati attivati due studi clinici di immunoterapia in pazienti con melanoma, utilizzando o un vaccino peptidico o DC autologhe prodotte in condizioni GMP a FaBioCell.

Nell'ambito dell'attività istituzionale, su richiesta dell'AIFA, gli esperti del Dipartimento hanno valutato qualità e sicurezza di circa 60 dossier di farmaci emoderivati, presentati per l'approvazione: i) delle nuove Autorizzazioni alla Immissione in Commercio (AIC), sia nazionali che europee, ii) delle variazioni di tipo I e II, iii) del rinnovo AIC.

Per conto della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, ha formulato 40 pareri su protocolli di studio di fase I. Sempre in questo ambito, è continuata l'attività di controllo dei lotti di medicinali emoderivati prima dell'immissione in commercio.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Applicazioni cliniche delle terapie

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, di 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.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

– *Studi preclinici*

Analisi, mediante microarray, della modulazione dell'espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*, PBMC) e analisi di alcune citochine rilasciate nel siero di pazienti trattati con ciclofosfamide. I campioni sono stati processati e l'analisi genomica e proteomica portate a termine. Il lavoro è in fase di stesura per la pubblicazione su una rivista internazionale

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*. La valutazione bioinformatica dei dati è stata ultimata. Sono in corso gli ultimi esperimenti di validazione molecolare.

Studio della maturazione delle cellule dendritiche durante lo sviluppo neonatale nell'uomo. Le analisi sui preparati freschi di cellule dendritiche da cordone ombelicale mostra una risposta alla stimolazione con interferon alfa anche in questo tipo di cellule molto immature. L'analisi genomica degli mRNA è stata conclusa ed è in corso la valutazione bioinformatica dei risultati.

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. Uno di questi anticorpi mostra una reattività selettiva e specifica contro tessuti paraffinati di Carcinoma del colon-retto (CRC) proponendosi come strumento di indagine diagnostica e prognostica per questo tipo di tumore. Al contrario la ricerca mediante tecniche ELISA della proteina nel siero dei pazienti CRC ha dato esito negativo.

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. Una prima parte dello studio è stato conclusa e pubblicato sulla rivista *Cancer Research*, 2011. Una seconda parte dello studio continua per stabilire il ruolo dell'interferon di tipo I nell'induzione di apoptosi immunogenica in modelli sperimentali murini.

– *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. Il numero dei pazienti arruolati è arrivato a 28 e 11 pazienti



hanno terminato il ciclo completo di trattamento. Si sta procedendo ad una prima analisi interinale dei risultati.

Sugli stessi pazienti del punto precedente è in corso un tipo di analisi multiparametrica che valuta la modulazione contemporanea di diversi parametri immunologici nell'intento di trovare dei correlati di riposta clinica alla chemio-immunoterapia.

Ha avuto inizio, in collaborazione con il Reparto di Immunoterapia sperimentale il *trial* clinico di fase I di vaccinazione mediante inoculo intralesionale di IFN-DC in pazienti con melanoma superficiale. Un primo paziente è stato già sottoposto a trattamento.

## Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Le attività del Reparto hanno riguardato:

– *Attività istituzionale*

- Controllo farmaci emoderivati

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, *Proficiency Testing Study* in collaborazione con l'EDQM.

- Controllo post-marketing farmaci emoderivati e farmacovigilanza

Nell'ambito del programma annuale di controllo predisposto dall'AIFA sulle composizioni dei medicinali il reparto partecipa al programma annuale effettuando i controlli post marketing degli emoderivati di competenza ed effettua la farmacovigilanza su segnalazione di inefficacia o reazioni avverse relative a farmaci emoderivati ed eparine.

- Valutazione e ispezioni

Il Reparto di Biochimica e biologia molecolare clinica svolge una attività di valutazione di dossier Plasma Master File ed emette pareri tecnico-scientifici di competenza in risposta a richieste di AIFA, Ministero della Salute, CNS o a interrogazioni parlamentari riguardanti gli emoderivati.

Il reparto è inoltre coinvolto nell'attività ispettiva presso stabilimenti di produzione di materie prime e di prodotto finito.

- Attività di consulenza per l'SSN

Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto svolge indagini specialistiche che riguardano le anemie ereditarie incluse fra le Malattie Rare (DM 18/5/2001 n. 279), su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui sono compresi Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare: anemie da difetto enzimatico (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi ed esochinasi); anemie da difetto di membrana eritrocitaria (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie). Tale attività di consulenza viene svolta anche sui donatori di sangue dell'Unità Operativa Complessa (UOC) di Immunoematologia e medicina trasfusionale del Policlinico Umberto I di Roma 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".

– *Attività di ricerca*

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 completati gli screening per la presenza del deficit di G6PD e del *trait* sferocitico su 3.000 donatori afferenti alla UOC di Immunoematologia e medicina trasfusionale del Policlinico Umberto I di Roma.

Sono stati trovati 34 soggetti positivi allo screening per la presenza di un deficit di G6PD. Sono state pertanto avviate le indagini di conferma e caratterizzazione del difetto molecolare e sono state riscontrate le seguenti mutazioni: G6PD mediterranea, G6PD Seattle, G6PD A-, G6PD Chatam e G6PD Valladolid.

Lo screening per la presenza di sferocitosi ereditaria ha evidenziato 35 donatori positivi con test di fragilità osmotica alterato. I donatori positivi sono stati sottoposti ai test di conferma: valutazione della morfologia eritrocitaria, caratterizzazione del difetto di proteina della membrana mediante analisi elettroforetica in SDS-PAGE e non denaturante. Sono stati effettuati i test di conferma in 23 donatori e sono state riscontrate anomalie della membrana eritrocitaria a carico di spettrina, anchirina e proteina 4.1.

Sono stati inoltre analizzati i preparati di emazie per trasfusione di donatori normali e con difetti di membrana e valutate 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'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.

Effettua inoltre la sorveglianza post-marketing e farmacovigilanza dei medicinali emoderivati su richiesta dell'AIFA e la valutazione dei dossier di Plasma Master File dei prodotti emoderivati su richiesta dell'*European Medicines Agency* (EMA).

Nel Reparto si effettuano indagini specialistiche per la diagnosi delle seguenti anemie ereditarie: anemie da difetto enzimatico (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi ed esochinasi); anemie da difetto di membrana eritrocitaria (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie).

## **Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche**

L'attività del Reparto di Biotecnologie oncologiche ed ematologiche è incentrata principalmente sullo studio dei tumori solidi e sulla ricerca di terapie antineoplastiche innovative. In particolare, viene studiata la componente cellulare tumorigenica attraverso l'isolamento e l'analisi di cellule staminali tumorali di carcinomi polmonari, mammari e coloretali, nonché di melanomi e di sarcomi. Le cellule staminali tumorali vengono caratterizzate dal punto di vista genetico e molecolare attraverso la produzione di profili di espressione genica e di *pathway* coinvolte nella sopravvivenza/ proliferazione, quindi vengono impiegate per la sperimentazione *in vitro* e *in vivo* di terapie mirate all'eliminazione della popolazione tumorigenica. All'interno del Reparto è ugualmente attiva una linea di ricerca dedicata ai tumori della prostata, in cui viene studiata la regolazione mediata da microRNA dei principali processi correlati alla trasformazione neoplastica e alla metastatizzazione. Sui tumori

della prostata sono inoltre in corso di sperimentazione preclinica nuovi potenziali strumenti diagnostici e terapeutici basati sull'identificazione di microRNA nel siero e sulla loro manipolazione attraverso l'uso di farmaci mirati. Infine, una parte minoritaria delle risorse del Reparto è riservata alla ricerca su cellule ematopoietiche, di cui vengono studiati i meccanismi che regolano il differenziamento e la risposta alla chemioterapia.

Nel corso dell'anno 2011 il Reparto di Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ha svolto un'intensa attività di ricerca in campo oncologico che ha portato alla produzione di importanti risultati nel campo delle cellule staminali tumorali e dei microRNA. Una terapia sperimentale basata sull'uso di inibitori del *checkpoint* cellulare Chk1 in combinazione con chemioterapici si è dimostrata efficace in studi preclinici su cellule staminali di carcinoma polmonare (Bartucci, *et al. Cell Death Diff.* 2011), mentre inibitori di Polo-like chinasi-1 hanno mostrato un'elevata attività citotossica nei confronti di cellule staminali di carcinoma coloretale (Francescangeli, *et al.* manoscritto in revisione). Sono stati inoltre compiuti studi che hanno portato all'identificazione di cellule staminali tumorali nel leiomioma (Sette, *et al.* in revisione). Nel campo delle cellule staminali tumorali è infine in fase conclusiva un progetto condotto in collaborazione con l'Università di Palermo che ha caratterizzato l'espressione e attività del recettore per l'Eritropoietina (Epo-R) su cellule staminali di carcinoma mammario, per cui la somministrazione di Epo risulta in aumentata proliferazione e resistenza alla chemioterapia (Zeuner, *et al.* manoscritto in preparazione). Nell'area dei microRNA, il Reparto ha contribuito alla comprensione dei meccanismi che regolano gli scambi fra tumore e microambiente attraverso l'identificazione dei microRNA 15/16 come fattori repressi nelle cellule stromali tumore-associate durante la tumorigenesi (Musumeci, *et al. Oncogene.* 2011). In fase di completamento è anche un progetto sulla regolazione microRNA-mediata del fattore Btg2 nella tumorigenesi della prostata (Coppola, *et al.* in revisione), mentre è in corso di investigazione la possibile sinergia tra la perdita dei microRNA 15/16 e l'aumento del microRNA 21 nella migrazione e formazione di metastasi ossee nello stesso tumore. In campo ematologico, nel 2011 è stato completato un progetto sulla regolazione del differenziamento eritrocitario da parte di Notch (Zeuner, *et al. Cell Death Diff.* 2011). Inoltre, è stato portato a termine uno studio interamente *in vivo* sulla capacità della citochina *Stem Cell Factor* di proteggere i progenitori ematopoietici (in particolare appartenenti ai lineage eritroide e megacariocitario) dagli effetti tossici della chemioterapia, prevenendo in tal modo l'insorgenza di anemia e piastrinopenia negli animali da esperimento. La scoperta degli effetti mieloprotettivi dello *Stem Cell Factor* ha portato nel 2011 anche alla produzione di un brevetto realizzato dall'ISS presso l'Ufficio Brevetti statunitense (Zeuner/De Maria, *United States Patent: 7,994,125*).

## Reparto Cellule staminali ed endotelio

Il Reparto Cellule staminali ed endotelio persegue differenti linee di ricerca:

### – *Cellule staminali mesenchimali*

Abbiamo isolato numerose linee staminali mesenchimali da differenti organi umani, in particolare colon, e le abbiamo paragonate alle cellule mesenchimali canoniche isolate da midollo osseo. Le cellule staminali mesenchimali rappresentano la seconda popolazione staminale presente nel midollo osseo. Esse si intercalano con le cellule staminali ematopoietiche alle quali forniscono la funzione di nicchia. Questa funzione nutrice viene esercitata attraverso due importanti meccanismi, cioè la strutturazione del microambiente e la produzione di fattori di crescita. Le cellule staminali mesenchimali provvedono alla costruzione dell'apparato muscolo scheletrico mediante le loro capacità di differenziamento in osso, cartilagine, grasso, tendini e altro. Recenti progressi nella

comprensione delle cellule staminali mesenchimali hanno permesso di identificarle e riconoscerle in tutti i tessuti come periciti. Il nostro studio più recente, tuttavia, pur confermando che le cellule staminali mesenchimali siano ubiquitarie, ne ha esteso l'identità anche oltre i citati periciti. Nella tonaca propria della parete del colon, le cellule staminali mesenchimali si presentano sia come periciti, sia come mio-fibroblasti, a loro volta distinti in peri-criptici e inter-criptici. Le varie sotto-popolazioni di cellule staminali mesenchimali distribuite nei differenti distretti tissutali sono comunque distinguibili per numerosi parametri funzionali, mediante i quali diventa possibile la costruzione di un quadro gerarchico tentativo di mesenchimopoiesi. La ricerca ha generato una pubblicazione internazionale e altre in preparazione.

– *Endotelio emogenico*

A partire da colture a lungo termine di sangue di cordone ombelicale, sono state identificate cellule staminali di endotelio emogenico, capaci di generare emangioblasti, i quali, per molti mesi, producono sia tutte le cellule del sangue, sia l'endotelio che le contiene. Il prestigioso articolo generato è in corso di pubblicazione.

– *Isolamento di cellule staminali tumorali da neoplasie polmonari*

Sono state generate numerose linee di cellule staminali tumorali di polmone in corso di studio.

– *Sieroproteomica*

Sono stati raccolti i sieri da centinaia di pazienti affetti da tumore e analizzati con sofisticate metodiche analitiche e bio-informatiche atte ad isolare nuovi marcatori diagnostici e prognostici precoci.

L'attività del Reparto ha riguardato: identificazione e caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali di colon come periciti e miofibroblasti. Identificazione da sangue cordonale di cellule circolanti di endotelio emogenico e loro transizione ad emangioblasto, capace di produrre endotelio e sangue. Isolamento di cellule staminali tumorali di polmone. Sieroproteomica del melanoma correlata al ruolo dell'angiogenesi e apoptosi nella progressione.

## Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti *in vitro* e *in vivo* si stanno valutando possibili trial clinici di fase I e II con talidomide e/o SCF in pazienti Beta-talassemici. In particolare, nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata Malattie Rare "New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: *in vitro* and *in vivo* studies", proponiamo uno studio integrato *in vitro* e *in vivo* per identificare nuove terapie di trattamento della b-talassemia umana con particolare riferimento a tre aspetti di grande rilevanza clinica: i) l'induzione di alti livelli di sintesi di *Fetal hemoglobin* o *hemoglobin F* (HbF); ii) la riduzione del sovraccarico di ferro; iii) il controllo dell'aspetto emoreologico e coagulativo. Uno dei principali obiettivi è, inoltre, quello di dimostrare i meccanismi molecolari alla base della riattivazione dell'HbF con talidomide e/o SCF. L'effetto di tali molecole sarà valutato anche su alcuni geni coinvolti nel sovraccarico del ferro, tipico di questa malattia. Ad esempio, la comprensione del ruolo del sistema epcidina-ferroportina nel sovraccarico di ferro dovuto ad eritropoiesi inefficace e la sua eventuale modulazione da parte dello SCF e/o agenti simili si presenta come un promettente approccio terapeutico del sovraccarico di ferro presente nella talassemia e in altre malattie. In parallelo, lo studio della regolazione della ferroportina da parte del miR-221/222 durante

L'eritropoiesi normale e talassemica offre l'opportunità di identificare potenziali target per nuove terapie.

Lo studio delle basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi, resta uno degli obiettivi principali del Reparto. Le piastrine, oltre a giocare un ruolo fondamentale nella emostasi e nella trombosi, sono coinvolte anche nel processo infiammatorio e immunitario, e rappresentano un link per spiegare la concomitanza di eventi trombotici e infiammatori nei disordini cardiovascolari. In collaborazione con l'Università "Sapienza" sono in corso studi per approfondire i meccanismi alla base della resistenza all'attività antiplastrinica dell'aspirina in alcuni pazienti con disordini cardiovascolari. La terapia antiplastrinica è utilizzata per prevenire disordini cardiovascolari sia nella fase acuta che cronica. Evidenze cliniche hanno ampiamente dimostrato l'attività antiplastrinica dell'aspirina e i suoi effetti benefici, tuttavia la sua efficacia antiplastrinica varia da paziente a paziente e i rischi cardiovascolari sono più elevati in pazienti con piastrine resistenti a questo farmaco. Recentemente abbiamo dimostrato che la proteina MRP4, espressa nelle piastrine, limita e rende meno efficace l'azione dell'aspirina. Esperimenti *in vitro* hanno inoltre evidenziato come l'azione dell'MRP4 possa a sua volta essere limitata dal Dipyridamolo; infatti questo farmaco può aumentare l'efficacia dell'aspirina.

Particolare importanza riveste poi lo studio funzionale di alcuni microRNA nella regolazione di specifici geni target nell'ematopoiesi normale e patologica. Dopo la pubblicazione dei risultati ottenuti dallo studio del fattore trascrizionale Ets-1 nella granulopoiesi normale e leucemica, è stato effettuato uno screening per l'espressione del miR-21 e del suo target PDCD4 in 107 campioni di AML. Il miR-21 è considerato un oncomiR, in quanto è over-espresso in quasi tutti i tumori solidi studiati. In letteratura non ci sono dati riguardo la sua espressione in AML. Dai nostri dati possiamo aggiungere che anche nella AML il miR-21 è over-espresso (rispetto a dei campioni di controllo sani) in correlazione inversa all'espressione proteica del suo target PDCD4.

Nell'ambito dei progetti riguardanti la caratterizzazione di cellule staminali tumorali (*Cancer Stem Cell*, CSC) di colon, gli studi che intendiamo condurre o proseguire riguardano: i) l'analisi fosfoproteomica comparativa di metastasi di CSC di colon in tessuti diversi; ii) la caratterizzazione del potenziale metastatico al fegato di sottopopolazioni di CSC di colon; iii) modelli di terapia personalizzata del tumore di colon mediante analisi *in vitro* e xenograft di CSC.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale il Reparto si è dedicato all'espletamento di pratiche di comma C e di mutuo riconoscimento concernenti controlli e pareri di competenza sull'immissione in commercio di specialità medicinali e fattori di crescita ricombinanti nonché autorizzazioni alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116.

Nel 2011 sono stati studiati i seguenti argomenti studiati: la riattivazione dell'HbF e l'espressione dei geni del ferro in soggetti beta-talassemici trattati con talidomide e/o SCF; la proteina MRP4 nella resistenza all'attività antiplastrinica dell'aspirina in pazienti cardiopatici; l'espressione del miR-21 e del suo target PDCD4 in pazienti con AML; la caratterizzazione del potenziale metastatico di cellule staminali tumorali di colon.

## **Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate**

Come negli anni precedenti l'attività del Reparto si è svolta nell'ambito, oltre che della fisiopatologia delle malattie renali, anche in quello dell'oncologia sperimentale. Nel corso dell'anno è iniziata l'attività sperimentale prevista dalla collaborazione con il CNESPS per la valutazione della prevalenza della malattia renale cronica (MRC) e della correlazione tra segni

di MRC e patologia cardiovascolare utilizzando la banca dei sieri raccolti dal 1984 nel corso del progetto MATISS. I dati finora ottenuti hanno consentito di validare la metodologia proposta confermando la stabilità dell'analita creatinina nel lungo periodo di conservazione dei campioni. È stata inoltre confermata la bassa prevalenza di MRC nella popolazione italiana rispetto ad altri Paesi europei o agli Stati Uniti e osservata una ridotta variabilità nel tempo dei valori individuali di creatinina. Un ulteriore studio in campo nefrologico ha riguardato la comparazione tra emodialisi standard ed emodialisi con re-infusione dell'emofiltrato per l'effetto sui livelli ematici delle vitamine antiossidanti A, C ed E. L'attività svolta fino ad ora ha consentito di mettere a punto un metodo per aumentare la stabilità della vitamina C nei campioni di plasma e di procedere alla determinazione dei livelli di vitamina C al tempo 0 dello studio.

In ambito oncologico è proseguita l'analisi degli anticorpi monoclonali rivolti contro CSC di glioblastoma e di carcinoma del colon-retto. Nel primo caso è stata confermata la specificità antigenica di un monoclonale che riconosce tutte le linee di CSC di glioblastoma generate nel nostro laboratorio. Sono inoltre iniziati esperimenti funzionali per determinare il ruolo biologico di questo antigene nel glioblastoma. Dopo screening su larga scala degli ibridomi prodotti da splenociti di topi immunizzati con cellule CSC di colon è stato selezionato un gruppo di monoclonali che riconoscono CSC di carcinoma del colon-retto. Questi sono stati caratterizzati mediante immunostochimica e si sono selezionati per ulteriore sviluppo alcuni candidati che riconoscono specificamente tessuti tumorali e non reagiscono con la controparte normale in sezioni istologiche.

Il progetto relativo alla individuazione di miRNA potenziali bersagli terapeutici nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ha permesso di individuare alcuni antagonisti di miRNA che riducono la crescita di cellule derivate da NSCLC. Incrociando i dati ottenuti in diversi modelli sperimentali sono stati selezionati alcuni antagonisti attivi sia su CSC di NSCLC sia su linee commerciali di carcinoma del polmone di diverso istotipo. Lo studio dei meccanismi coinvolti ha evidenziato un aumento della mortalità cellulare parzialmente conseguente all'innescamento di morte cellulare programmata. Prove preliminari *in vivo* hanno confermato la riduzione della crescita di tumori eterologhi indotti in animali immunodeficienti mediante iniezione di cellule di NSCLC umane. Effetti off-target dei composti utilizzati sono stati esclusi o sono in corso di valutazione sperimentale utilizzando antagonisti degli stessi miRNA di diversa natura sia *in vitro* sia *in vivo*. In parallelo si sta procedendo alla individuazione di potenziali target dei miRNA selezionati nelle precedenti fasi. Si sta valutando la possibilità di procedere alla tutela della proprietà intellettuale dei dati ottenuti prima di una loro divulgazione.

Un diverso approccio per l'individuazione di miRNA che abbiano un ruolo nella crescita tumorale è stato utilizzato per il glioblastoma multiforme. In questo caso è stata valutata l'espressione relativa di miRNA utilizzando un *array* commerciale. Dalla analisi comparativa con cellule staminali neurali normali con cellule staminali di glioblastoma (*Brain Tumour Stem Cell*, BTSC) sono stati individuati alcuni miRNA differenzialmente espressi. Sulla base della riproducibilità del dato in diverse linee di BTSC e dei dati assoluti di espressione si è deciso di approfondire la caratterizzazione di uno di questi miRNA. Inducendo un'aumentata espressione di questo miRNA si osserva una riduzione della crescita tumorale *in vitro* e *in vivo* in modelli in cui BTSC sono iniettate ortotopicamente in topi immunodeficienti.

Per il carcinoma del colon-retto è stato studiato un *cluster* di miRNA la cui espressione è ridotta in linee di carcinoma del colon in maniera simile a quanto già descritto in altri tumori epiteliali. Il ripristino di valori elevati di due miRNA appartenenti al *cluster* riduce la proliferazione, migrazione e clonogenicità e aumenta la sensibilità a chemioterapici di linee cellulari di carcinoma del colon. L'effetto inibitorio sulla crescita tumorale è stato confermato in un modello *in vivo*. Sono stati inoltre individuati alcuni bersagli dell'azione di questi miRNA e

in maniera più ampia le variazioni del trascrittoma indotte dalla loro espressione. I dati di questo studio sono stati raccolti in un manoscritto sottomesso per la pubblicazione.

Altre attività hanno riguardato lo screening in csc dell'effetto di una libreria di inibitori di chinasi.

Nel corso dell'anno è stata inoltre avviata l'attività nei laboratori della biobanca di cellule staminali tumorali e della struttura di *reverse phase protein microarray*.

Si è fornito inoltre supporto agli altri reparti del Dipartimento con lo svolgimento dell'attività di citofluorimetria sia analitica sia di *sorting* per i progetti di ricerca attivi nel Dipartimento.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale è stata curata la formazione del personale del Dipartimento e in generale dell'ISS su argomenti relativi alla sicurezza nei luoghi di lavoro e allo smaltimento dei rifiuti.

Sono stati formulati 14 pareri su protocolli di studio di fase I per conto della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I e cinque su pratiche di rinnovo delle autorizzazioni al commercio per l'AIFA. È stata poi effettuata la valutazione della parte non clinica del dossier per una richiesta di autorizzazione al commercio in una procedura centralizzata europea nella quale l'Italia era *co-rapporteur*.

Nel 2011 sono state svolte le seguenti attività:

- prevalenza malattia renale cronica e correlazione con malattie cardiovascolari;
- effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti;
- nuovi anticorpi monoclonali verso CSC e loro caratterizzazione;
- microRNA come potenziali bersagli terapeutici nel cancro del polmone, colon e nel glioblastoma;
- screening librerie di inibitori di chinasi su CSC.

## Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività del Reparto ha riguardato:

- *Basi molecolari delle RASopatie*  
Gli studi sono stati diretti all'identificazione di nuovi geni-malattia mediante approcci tradizionali (screening di geni candidati) e di nuova generazione (sequenziamento dell'esoma). Studi sono stati rivolti all'analisi delle correlazioni genotipo-fenotipo con rilevanza clinica e alla comprensione dei meccanismi patogenetici.
- *Basi molecolari della sindrome di Myhre*  
L'analisi dell'esoma ha portato all'identificazione di SMAD4 quale gene responsabile, quando mutato, della malattia. Questo gene codifica per un oncosoppressore che svolge un ruolo centrale nella trasduzione del segnale attivata in risposta a fattori di crescita della famiglia TGFb/BMP e la cui perdita di funzione è associata allo sviluppo di tumori.
- *Disregolazione funzionale delle vie di trasduzione del segnale mediate dalle proteine JAK nella leucemogenesi*  
Gli studi hanno portato all'identificazione delle mutazioni somatiche di JAK3 quale nuovo evento implicato nelle leucemie linfoblastiche acute.
- *Studio dei meccanismi patogenetici alla base della sindrome di Gaucher*  
Gli studi sono stati diretti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia presente in fibroblasti di pazienti affetti da malattia di Gaucher causata da deficit di saposina C, e alla produzione e caratterizzazione biofisica e biochimica di saposina C ricombinante espressa in *E. Coli*.

## 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.

L'attività del Reparto ha riguardato:

- *Studi sul ruolo delle interazioni di HIV-1 con cellule dell'immunità innata nella patogenesi dell'AIDS:*
  - Deregolazione dell'espressione di microRNA e *signal transduction pathway* in cellule dendritiche e cellule epatiche stellate 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 miR in DC e cellule epatiche stellate (*Hepatic Stellate Cells*, HSC) esposte alla glicoproteina virale gp120, con lo scopo di identificare i miR e relativi geni bersaglio coinvolti nella risposta cellulare ad HIV-1 e/o nella propagazione virale. Tale analisi ha evidenziato che la gp120 modula l'espressione di una serie di miR coinvolti nella regolazione della risposta immune (DC) o nell'espressione di proteine modulate dalla gp120 (HSC). È inoltre in corso di caratterizzazione l'attivazione di un nuovo *pathway* di trasduzione del segnale da parte della gp120 in macrofagi e DC che vede coinvolti membri della famiglia JAK/STAT e l'IL-6. Tali studi sono stati condotti in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, e l'Università di Firenze.
  - Effetti immunomodulatori di gp120 di HIV-1 in macrofagi  
Studi precedenti del gruppo hanno dimostrato che l'interazione della gp120 di HIV-1 con il co-recettore CCR5 attiva la fosfolipasi C fosfatidil-colina-specifica (PC-PLC), a sua volta coinvolta nell'attivazione di NF-κB e nella conseguente produzione di CCL2. Tali studi sono stati estesi all'analisi del ruolo svolto da altre fosfolipasi in questa cascata di trasduzione del segnale. I risultati ottenuti hanno evidenziato che anche l'isoforma beta della famiglia delle fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifiche (PI-PLC) è attivata dalla gp120 in modo PC-PLC e MAPK ERK1/2-dipendente e ha un ruolo importante per l'esporto nel citoplasma dei trascritti per CCL2. 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 del gruppo 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 APOBEC3, fattori dell'ospite importanti per la resistenza/permissività all'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi. I risultati ottenuti hanno evidenziato che la neutralizzazione della CCL2 induce l'espressione dell'APOBEC3A (A3A). Tale induzione correla con una marcata riduzione dei livelli del DNA di HIV-1 e della percentuale di macrofagi p24 Gag positivi (Sabbatucci, *et al.*, manoscritto in preparazione). Sono in corso studi riguardanti l'effetto di



antagonisti del CCR2, recettore per la CCL2, sull'espressione di A3A e sulla replicazione di HIV-1. 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. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il bindarit inibisce la replicazione di HIV-1 in queste cellule, sebbene con modalità diverse rispetto a quanto osservato neutralizzando la CCL2, suggerendo così un meccanismo di inibizione almeno in parte CCL2-indipendente.

– *Le cellule dendritiche nell'immunoterapia dei tumori: approcci molecolari per potenziare la loro attività immunostimolatoria*

L'attività di ricerca del Reparto nel questo campo dell'immunoterapia dei tumori è mirata allo sviluppo di strategie per generare DC ad elevato potere immunostimolatorio, e in grado di indurre risposte antitumorali efficaci. A tale scopo abbiamo sviluppato tre approcci complementari e potenzialmente sinergici, che prevedono da un lato la manipolazione dell'espressione genica delle DC e dall'altro la modulazione del microambiente che indirizza il differenziamento e/o l'attivazione di queste cellule.

- Manipolazione genetica del potenziale immunostimolatorio delle DC.

La caratterizzazione funzionale delle DC nelle quali la STAT3 è stata silenziata mediante RNA interferenti è stata estesa all'analisi dei profili di espressione di mRNA e miR. A tal fine, in collaborazione con l'Università di Padova è stato messo a punto un nuovo approccio di biologia dei sistemi per lo studio integrato del profilo di espressione genica e dei miR. Sono stati ottenuti dei network di geni e miR differenzialmente modulati in risposta a stimoli proinfiammatori o tollerogenici in presenza o assenza di STAT3, ed è in corso la loro validazione. Abbiamo inoltre analizzato le conseguenze del blocco dell'attivazione di STAT3, utilizzando l'inibitore STATTIC, ritenuto specifico per STAT3). Al contrario di quanto osservato nelle cellule silenziate, STATTIC nettamente inibisce la produzione di IL-12. L'incongruenza sembra essere conseguenza del fatto che, a differenza di altri tipi cellulari, nelle DC STATTIC inibisce anche altri membri della famiglia STAT, quali STAT1. Sono inoltre in corso studi in collaborazione con l'Università di Marsiglia volti a caratterizzare possibili modulazioni di ubiquitin-ligasi della famiglia MARCH, descritte come importanti modulatori dell'espressione di MHC di classe II in DC, in cellule generate con diversi cocktail di citochine, esprimenti o non esprimenti STAT3.

- Manipolazione del microambiente citochinico che indirizza il differenziamento delle DC

Abbiamo descritto in precedenza che DC ottenute da monociti in presenza di solo GM-CSF hanno caratteristiche fenotipiche e funzionali potenzialmente vantaggiose in un contesto anti-tumorale. Anche in questo modello cellulare, l'analisi funzionale è stata recentemente affiancata dalla definizione del profilo di miR espressi nel corso del differenziamento (rispetto alla combinazione classica GM-CSF/IL-4). Su questi profili è in corso l'analisi bioinformatica con lo stesso approccio di biologia dei sistemi descritto sopra.

- Ottimizzazione dello stato di maturazione/attivazione delle DC.

In studi precedenti abbiamo dimostrato che l'esposizione di DC a combinazione di ligandi TLR risulta in una diminuita produzione di CCL2, rispetto a quella indotta dai singoli ligandi, e favorisce la polarizzazione Th1. Tale fenomeno correla con l'espressione differenziale di alcuni miR in DC trattate con combinazioni di agonisti rispetto alle DC stimulate con un solo agonista. Sono in corso studi volti ad identificare gli mRNA target dei miR differenzialmente modulati dal trattamento

- combinato e quindi potenzialmente coinvolti nella regolazione negativa di CCL2, mediante diversi algoritmi predittivi delle interazioni mRNA-miR.
- *Ruolo di mediatori solubili e recettori per il riconoscimento di patogeni (PRR) in macrofagi nella regolazione della risposta immunitaria.*
    - Effetti sinergici/antagonisti di ligandi di TLR e citochine in monociti/macrofagi.  
In considerazione dei risultati ottenuti in DC esposte a diverse combinazioni di ligandi TLR abbiamo studiato il loro effetto sulla produzione di citochine/chemochine in monociti/macrofagi, osservando una regolazione dipendente dallo stadio differenziativo della cellula, dalla particolare combinazione dei diversi agonisti e dalla citochina/chemochina in esame. Abbiamo inoltre dimostrato che questi effetti correlano con la modulazione della migrazione di cellule immunitarie e dell'attività fagocitica dei monociti. Inoltre, abbiamo condotto studi volti a definire il ruolo di miR e di fattori trascrizionali specifici nella diversa regolazione dell'attività fagocitica del macrofago mediata da IFN di tipo I e IL-3.
  - *Studi sull'attività immunomodulatoria della Vitamina D3 e della lattoferrina bovina in DC.*
    - La vitamina D3 (vitD3) come modulatore della SM: metabolismo, attività immunoregolatoria e relazione con l'IFN di tipo I in cellule dendritiche.  
Sono stati condotti studi volti a identificare alterazioni nella risposta e/o nel metabolismo della vitD3 in pazienti affetti da SM così come possibili interferenze e/o sinergie tra vitD3 e IFN Beta, e il loro contributo alla patogenesi della malattia. I dati ottenuti, relativi a pazienti in fase di remissione, non hanno evidenziato alterazioni significative né della risposta a 1,25(OH)2D3 – il metabolita bioattivo della vitD3 – né del suo metabolismo autocrino nelle DC ottenute dai pazienti. Abbiamo invece osservato che la vitD3 è un potente induttore di CCL2 nelle DC, e può sinergizzare con l'IFN beta in questa induzione, e che le DC generate in presenza di IFN (IFN-DC), rispetto alle DC generate in presenza di IL4 (IL4 DC), esprimono più alti livelli sia del recettore della vitD3 che di CYP24, uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo della vitD3. Questa osservazione potrebbe essere rilevante nella valutazione di potenziali effetti immunomodulatori della vitD3 in terapia.
    - Attività immunomodulatoria della lattoferrina bovina in DC  
Abbiamo concluso una prima parte di studi sulla capacità della lattoferrina bovina (bLf) di favorire la generazione di DC esibenti fenotipo e funzioni di tipo tollerogenico. In questo studio abbiamo dimostrato che DC generate da monociti in presenza di bLf non vanno incontro a maturazione in risposta ad agonisti di TLR (LPS e poly(I-C)). Infatti, tali cellule, diversamente dalle cellule mature di controllo, non up-modulano le molecole co-stimolatorie, non producono citochine/chemochine effettrici e non inducono una risposta Th1. Sono inoltre caratterizzate dall'attivazione costitutiva del fattore trascrizionale STAT3 e dall'espressione alla membrana di molecole immunosoppressive (ILT3 e PD-L1), oltre che da una maggiore capacità di produrre IL-6 e CCL1. Poiché la chemochina CCL1 ha un ruolo fondamentale nel reclutamento e attivazione delle funzioni soppressive delle cellule T regolatorie, abbiamo ulteriormente caratterizzato la produzione di questo fattore in colture di DCs esposte alla bLf. I risultati ottenuti dimostrano che la produzione di CCL1 indotta dalla bLf è regolata a livello trascrizionale ed è mediata dall'interazione della bLf con i recettori di membrana CD14 e CD36. L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una review sull'argomento.

- Ruolo della lattoferrina bovina nel controllo dell'infiammazione e nell'omeostasi del ferro in monociti e macrofagi umani.  
Lo studio precedentemente condotto sugli effetti immunomodulatori della bLf in DC è stato recentemente esteso a monociti/macrofagi, al fine di definire se la bLf è in grado di modulare la polarizzazione macrofagica (M1 verso M2). Poiché la polarizzazione del macrofago influenza profondamente la disponibilità di ferro e la bLf è ben nota per la sua capacità di ripristinare l'omeostasi del ferro in stati anemici, abbiamo avviato uno studio sul ruolo della bLf nella regolazione del metabolismo del ferro e nella polarizzazione M1/M2 di monociti e macrofagi da donatori sani. I risultati preliminari ottenuti suggeriscono che la bLf possa favorire lo *shift* del monocita verso un fenotipo M2, inducendo livelli significativi di IL-10, CCL1 e up-modulazione del recettore del mannosio.
- *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 $\gamma$  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 dell'acido protocatecuico (PCA), un metabolita di composti polifenolici normalmente assunti con la dieta, sul 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 il PCA e che questo metabolita, 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 (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), tipicamente associato all'induzione di risposte anti-infiammatorie, e sono almeno in parte revertiti in presenza di antagonisti del PPAR gamma. 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. L'attività di ricerca svolta in questo settore ha consentito la stesura di una *review* sull'argomento.
- *Studi sul ruolo dei segnali trasdotti da PRR (Pattern Recognition Receptor) nella regolazione dell'omeostasi intestinale e nello sviluppo di malattie infiammatorie croniche*  
In collaborazione con il Reparto Immunoterapia sperimentale (EOMM) e con altri gruppi dell'ISS (Biomarcatori nelle patologie degenerative, *Imaging* molecolare e cellulare, BCN), è stato attivato un nuovo progetto, finanziato nell'ambito degli accordi di collaborazione ISS-USA, il cui obiettivo principale è definire il ruolo della stimolazione

dei PRR nelle cellule epiteliali intestinali (*Intestinal epithelial cells*, IEC) nella regolazione dell'equilibrio tra tolleranza immunitaria e infiammazione cronica. A tal fine, abbiamo messo a punto un modello di epitelio intestinale costituito da cellule Caco-2, differenziate e polarizzate su membrane porose, che è stato poi utilizzato per studiare come l'esposizione delle IEC ai ligandi di PRR (TLR2, TLR4, TLR8, dectin-1) condiziona/influenza il fenotipo e l'attività delle cellule immuni. In particolare, è stato osservato che il terreno condizionato delle Caco-2, stimolate con ligandi del TLR8, indirizza i monociti verso un differenziamento a DC/macrofagi con caratteristiche infiammatorie. Sono in corso studi di risonanza magnetica nucleare volti a definire gli effetti della stimolazione con singoli agonisti di TLR o loro combinazioni sull'attività metabolica di queste cellule, al fine di trovare una correlazione tra il profilo metabolico delle IEC e la risposta delle cellule immunitarie. Gli studi sulle Caco-2 sono propedeutici a studi che saranno effettuati su IEC isolate da biopsie di colon di donatori sani e pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa. A questo riguardo abbiamo messo a punto l'isolamento delle IEC dalle biopsie, e avviato lo studio dell'attività metabolica su biopsie intatte.

- *Attività di coordinamento e project management per l'ISS della task force "Small Molecules" nell'ambito dell'infrastruttura IATRIS*

Nell'ambito delle attività di EATRIS, l'infrastruttura europea dedicata alla medicina traslazionale, è stata avviata una fase sperimentale di apertura agli utenti dell'Infrastruttura nazionale IATRIS mediante la promozione di Progetti Pilota lo sviluppo di PMTA, *Small Molecules*, *Tracers per Imaging*, Biomarcatori e Vaccini. Abbiamo svolto le funzioni di Project Manager per l'ISS della task force *Small Molecules* seguendo tutte le fasi, dalla preparazione del bando per la presentazione dei progetti pilota alla selezione dei progetti che possedevano i requisiti necessari. Sono state organizzate diverse teleconferenze e meeting sia con i rappresentanti delle istituzioni partecipanti alle infrastrutture di ricerca (Istituto Mario Negri e ACC) che con i proponenti dei progetti selezionati. Nel corso dell'anno il progetto EATRIS è entrato nella fase di transizione e si è lavorato alla preparazione di progetto in risposta ad un bando europeo sulle infrastrutture, specifico per EATRIS (7FP *work programme* 2012; *capacities; research infrastructures infra-2012- 1.1.5. Facilities for translational research in medicine – EATRIS (support, R&D, pilot projects)*), che è stato inviato a novembre 2011.

- *Attività di formazione.*

Il Reparto contribuisce alla formazione di studenti della scuola di dottorato in Scienze immunologiche, e di studenti dei corsi di laurea specialistica in Biotecnologie e in Scienze biologiche (Sapienza, Università di Roma).

## **Reparto Immunoterapia sperimentale**

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- *Studio su biologia e attività funzionale di IFN-DC (cellule dendritiche generate da monociti del sangue periferico in presenza di GM-CSF e IFN-alfa)*

Studio comparativo dei meccanismi di *antigen processing* e di *trafficking* intracellulare dell'antigene. I risultati hanno indicato come nelle IFN-DC gli endosomi *early and recycling* fungano da organelli di immagazzinamento di molecole MHC-I e siano coinvolti nella presentazione antigenica. Le IFN-DC hanno mostrato una ridotta attività degradativa endosomiale associata ad un prolungato mantenimento degli antigeni

internalizzati nel comparto endosomiale, fenomeno che sembra favorire il processamento in classe I e il *cross-priming* di linfociti CD8.

- *Vaccini anti-tumorali terapeutici*  
Studio per lo sviluppo di un vaccino terapeutico per linfomi non-Hodgkin (NLH) indolenti a cellule B, mediante l'acquisizione di linee continue di linfomi mantellari e follicolari e campioni biologici ottenuti da pazienti (Collaborazione con l'Ospedale Sant'Andrea, Roma). Le cellule saranno utilizzate negli studi propedeutici alla sperimentazione clinica. Studio sull'induzione di apoptosi immunogenica in cellule derivate da linfomi, melanoma e carcinoma della cervice uterina.
- *Studi in modelli murini*  
Prosecuzione degli studi per la caratterizzazione della risposta immune umorale e cellulare umana verso la proteina idiopica VK320, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID). Sono stati condotti esperimenti di topi SCID immunizzati con IFN-DC/VK320 e inoculati i.p con la linea di linfoma DG72-2A. I topi immunizzati hanno mostrato una maggiore sopravvivenza rispetto a quelli di controllo e una moderata inibizione della crescita tumorale.
- *Studi di caratterizzazione di IFN-DC versus IL-4-DC, nella ricerca pre-clinica oncologica e nell'infezione tubercolare (TB)*
  - analisi del *pattern* di espressione di microRNA per l'identificazione di *marker* molecolari correlati al differenziamento di sottotipi di DC, quali pDC e cDC, caratterizzate da spiccate attività funzionali come *antigen presenting cells* (Collaborazioni con MIPI, ISS; Università Sapienza, Roma);
  - analisi di *gene expression profiles* (GEP) di IFN-DC versus IL-4-DC in seguito ad infezione con *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) o *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG); analisi di GEP e microRNA in IFN-DC differenziate da precursori di coorti di pazienti con TB attiva e latente (Collaborazioni: MIPI, ISS; Istituto L. Spallanzani, Roma);
  - studio della modulazione del differenziamento e delle attività funzionali di DC, con particolare riferimento ad IFN-DC, over-esprimenti IRF-8 o IRF-1 (Collaborazioni: MIPI e CNAIDS, ISS).
- *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 (manoscritto sottomesso);
  - studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di DC da esso controllate nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la TB (Collaborazioni con l'Università La Cattolica, Roma; Università di Sassari, Sassari);
  - studio della capacità adiuvante di IFN-I e del ruolo degli antigeni Pst-1 e HBHA in protocolli vaccinali per TB (Collaborazioni con *Institut Pasteur de Lille*, Francia; *LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH*, Braunschweig, Germania; *Stockholm University*, Sweden; MIPI, ISS);
  - studio del ruolo di DC e del sistema IFN-I nell'attività antitumorale del chemioterapico ciclofosfamide (Collaborazioni con EOMM, ISS);
  - disegno e sviluppo di dispositivi microfluidici mediante l'impiego di nanotecnologie per lo studio di interazioni tra cellule di melanoma e cellule immuni in *real-time* (Collaborazione con il Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Roma);

- ruolo delle DC e dell'IL-33 nel modello allergenico CupA-1, (Collaborazioni con MIPI, ISS; *University of Glasgow*, UK);
- sviluppo dei topi deficienti simultaneamente per IRF-8 e IRF-1 (IRF8/IRF1 2KO).
- *Studi preclinici per la valutazione del ruolo di CTCFL in cellule tumorali umane e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali:*
  - studio dell'attività antitumorale del farmaco epigenetico apicidina in combinazione con il docetaxolo in linee di carcinoma mammario: analisi della modulazione di CTCFL e HMGB1 e dell'apoptosi immunogenica (manoscritto sottomesso);
  - caratterizzazione di epitopi immunogenici di BORIS mediante uso di topi HHD transgenici;
  - analisi *in vitro* e *in vivo* del potenziale metastatico e della modulazione del recettore CXCR4 in cellule di carcinoma mammario in seguito ad infezioni virali (Collaborazione con Istituto G Pascale, Napoli);
  - studio degli effetti dell'infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 *strain*) in cellule di CRC: analisi dello spreading del virus favorito da un'alterazione di citochine pro-infiammatorie e dell'induzione di un fenotipo tumorale caratterizzato da un'alterata proliferazione e motilità cellulare (Collaborazione con Istituto G Pascale, Napoli).
- *Progetti afferenti al Laboratorio di Ricerca dei Microarrays (LaRiM):*
  - 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*” (Collaborazioni con SPVSA, ISS) (manoscritto in preparazione);
  - analisi di GEP in IFN-DC and IL-4-DC da cordone ombelicale (Collaborazioni con EOMM, ISS);
  - studio di GEP in linee cellulari da carcinoma renale trattate con farmaci utilizzati in studi clinici (Collaborazione con Istituto G Pascale, Napoli) (manoscritto in preparazione).
- *Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell*

A conclusione delle attività di convalida svolte negli anni precedenti è stato ottenuto, a febbraio 2012, il decreto di autorizzazione alla produzione di “prodotti per terapia cellulare”, emesso dall'AIFA, e successivamente l'autorizzazione per la sperimentazione clinica di fase I “*IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*” nel cui ambito è iniziato l'arruolamento dei pazienti presso i centri clinici coinvolti (Collaborazione con IDI e Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma). È inoltre iniziato il processo di convalida della metodica di espansione di cellule *Natural killer* (NK) per il trattamento della malattia residua minima in pazienti con neoplasie ematologiche (Collaborazione con Università Sapienza, Roma).

## Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Le attività del Reparto si sono rivolte alle seguenti attività:

- *La caveola: una porzione specializzata della plasma membrana per lo studio dei meccanismi molecolari neoplastici e più in generale patologici*

Le caveole sono microdomini lipidici molecolarmente organizzati all'interno di una formazione cava della plasma membrana (PM) da proteine strutturali, le caveoline e da alte concentrazioni di colesterolo e sfingolipidi che includono i gangliosidi. Le caveoline (Cav) presentano sequenze aminoacidiche con capacità interattiva e regolativa su un vasto

numero di importanti proteine del segnale cellulare es.: Src chinasi, G-eterotrimeriche, H-Ras, PKC, e-NOS, chinasi PI 3, integrine, EGFR. Le Cav possiedono inoltre un'alta affinità associativa con importanti implicazioni metaboliche con il colesterolo e gli acidi grassi. L'unicità della composizione lipidica rende le caveole biofisicamente differenti e isolabili dal contesto cellulare. L'analisi biochimica delle caveole (dall'elettroforesi alla spettroscopia di massa) permette di decifrare l'associazione molecolare segnale presente in dati momenti fisio-patologici della cellula o del tessuto preso in esame. I topi geneticamente modificati per le caveoline costituiscono modelli sperimentali avanzati per lo studio di patologie quali :le cardiovascolari, oncologiche e del metabolismo lipidico.

Il nostro gruppo ha un retaggio pionieristico nella biologia cellulare delle caveole/caveoline avendole isolate, caratterizzate e ipotizzato per primi il loro ruolo fondamentale nel segnale cellulare. Disponiamo direttamente o indirettamente attraverso collaborazioni, di tutte le esperienze tecniche necessarie per studiare le problematiche sopra elencate.

È tipica della crescita tumorale l'indipendenza dall'ancoraggio cellulare.

Le integrine che nelle cellule normali mediano la crescita dipendente all'adesione attraverso il controllo di pathway multipli di segnale lo perdono durante i processi metastatici. Le integrine inducono l'attivazione della c-Src chinasi che si associa e fosforila la Cav1. La formazione di tale complesso è localizzata nelle *focal adhesion*. Riteniamo che lo studio comparato di tale formazione in cellule normali e cellule di melanoma umano possa fornire una chiave interpretativa di associazione/dissociazione molecolare importante per comprendere l'indipendenza dall'ancoraggio cellulare e della migrazione nei modelli metastatici.

- *La caveola: un sub-compartimento cellulare elettivo per lo studio della formazione neoplastica e del metabolismo lipidico e un possibile bersaglio farmacologico.*

Altro aspetto importante riconducibile alla caveola/Cav-1 è quello legato alla capacità di assorbire gli acidi grassi e di trasportarli dalla PM ai Corpi Lipidici (CD) dove vengono immagazzinati come trigliceridi. Topi nulli per Cav-1 presentano un tessuto adiposo estremamente ridotto a causa dell'incapacità di formare CD. Scopo della nostra indagine sarà quella di identificare in cellule che esprimono o non Cav-1 il traffico vescicolare prodotto dall'aggiunta di acidi grassi attraverso una dissezione biochimica che possa individuare lo spostamento di Cav-1 dal compartimento caveolare a quello dei CD l'indagine è tesa ad individuare i cambiamenti nelle associazioni molecolari che coinvolgono Cav-1 in funzione dell'accumulo di trigliceridi nei Corpi Lipidici. La contemporaneità d'azione della cav-1 su: i) recettori / *pathway* multipli del segnale di traduzione, ii) trasporto e regolazione del metabolismo lipidico (acidi grassi e colesterolo) fanno della caveola/caveolina un promettente bersaglio farmacologico / "chemo-preventivo" sia sul versante cardiovascolare che oncologico. Un'esemplificazione di questo viene dal tumore della prostata in cui la Cav-1 è stata identificata come un indicatore di alta malignità e un bersaglio terapeutico. Le cellule cancerose aumentano la sua espressione e agiscono in modo autocrino/paracrino per cui la Cav-1 è fortemente presente nel siero di pazienti con tumore alla prostata. Inoltre l'aumento di colesterolo collegato all'aumento di Cav-1 media la sopravvivenza del tumore. Farmaci quali le statine (simvastatina) usati nelle patologie cardiovascolari per abbassare il colesterolo interferiscono nella progressione del tumore prostatico attraverso l'inibizione del segnale anti apoptotico mediato da Akt.

- *Tematiche che implicano la caveolina nella secrezione cellulare:*
  - Il passaggio di informazione cellula-cellula attraverso la secrezione degli esosomi: meccanismi di diffusione tumorale.
  - Meccanismi molecolari della secrezione/internalizzazione di cav-1 in cellule di melanoma e suo ruolo nella progressione tumorale.
  - Espressione di cav-1 in esosomi isolati da siero di pazienti con diverse patologie e identificazione di eventuale materiale genetico trasportato.

- Background

La proteina caveolina-1 (cav-1) è la maggiore componente della caveola, un organello di plasmamembrana implicato in molti processi biologici quali il trasporto di vescicole, l'omeostasi intracellulare del colesterolo e anche la trasformazione cellulare e la tumorigenesi. In quest'ultimo ambito numerosi studi hanno messo in luce un ruolo opposto della cav-1, indicandola quale proteina soppressore o stimolatore della trasformazione tumorale. Tuttavia studi clinico-patologici su carcinoma intestinale e prostatico hanno evidenziato una correlazione positiva tra aumento dell'espressione della cav-1 e potenziale invasivo e metastatico del tumore, portando a identificare nella cav-1 un *marker* prognostico della malattia. È stato altresì dimostrato che la cav-1 è secreta da cellule pancreatiche in associazione con vescicole secretorie del diametro di 50-100 nm chiamate prostasomi. In siero di pazienti con cancro della prostata in condizione pre-operatoria sono stati rilevati quantitativi di cav-1 in relazione allo stadio della malattia, ma non è stato studiato se la cav-1 sia secreta da cellule cancerose attraverso compartimenti vescicolari, e se una diversa localizzazione della cav-1 ne comporti una sua diversa struttura e di conseguenza una diversa funzione. Pertanto lo studio della cav-1 secreta potrebbe svelare un nuovo meccanismo molecolare alla base della trasformazione cellulare.

È noto che le cellule tumorali secernono nell'ambiente extracellulare vescicole secretorie di natura endo/lisosomiale (esosomi) in misura della malignità cellulare e del tutto assimilabili ai suddetti prostasomi. Difatti tali vescicole sono particolarmente abbondanti nel siero di pazienti affetti da tumore in stadio avanzato e poco presenti nel siero di soggetti sani. Sebbene sia ignota la funzione biologica di tali vescicole la loro caratterizzazione molecolare ha indicato una composizione specifica della cellula tumorale di provenienza quali Her2/Neu nel cancro dell'ovaio, e Mart-1 nel melanoma. In più studi recenti hanno indicato la presenza di materiale genetico quale mRNA codificante per le proteine IL-8, VEGF, HGF e soprattutto miRNA, ovvero piccoli RNA non codificanti ma con attività regolatoria, molecole che rendono tali vescicole potenti trasportatori di informazioni tra cellule.

Mentre numerosi studi hanno decifrato la composizione proteica e lipidica di esosomi isolati da tumore al cervello, mesotelioma, tumore pancreas, glioblastoma, sono ad oggi scarsi gli studi su esosomi originati da melanomi. Inoltre sono del tutto assenti studi sui meccanismi molecolari alla base del trasferimento di proteine e informazioni genetiche tra esosomi e cellule bersaglio. Nostri esperimenti preliminari di analisi fosfolipidica su esosomi secreti da linee di melanomi umani hanno indicato una prevalenza di fosfatidiletanolamina (PE) e fosfatidilserina (PS), fosfolipidi a nota attività fusogena. Inoltre saggi di fusione da noi allestiti utilizzando la sonda lipofilica fluorescente (R18), già usata in saggi di fusione virale, hanno mostrato una chiara capacità fusogena degli esosomi su cellule tumorali autologhe.

***Esosomi, miRNA e cancro***

Gli esosomi sono organelli di 50-100 nm di grandezza, secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.



Nonostante siano stati descritti inizialmente come veicoli per eliminare gli scarti cellulari, è stato loro attribuito un ruolo centrale nella presentazione dell'antigene attraverso l'espressione di complessi HLA/peptide. Inoltre, la scoperta che cellule tumorali umane producono grandi quantità di esosomi veicolanti proteine con proprietà antigeniche (es. MelanA/Mart-1, gp100 CEA, HER) supporta il ruolo di questi organelli come fonte di antigeni tumorali e ha aperto nuove prospettive per strategie di immunizzazione anti-tumorale. Gli esosomi contengono non solo proteine e fattori solubili, ma anche RNA e miRNA. Questa osservazione ha attribuito agli esosomi una grande importanza come veicoli alternativi nella comunicazione intercellulare. Ad esempio, le cellule di glioma scambiano il recettore per l'EGF (EGFR) mediante trasferimento di microvescicole derivate dalla membrana (definite "oncosomi"), mentre il rilascio di esosomi da parte di cellule di carcinoma pancreatico promuovono sia l'angiogenesi (mediante secrezione di metalloproteasi, VEGF e altri fattori), sia l'apoptosi delle cellule tumorali stesse. Risulta molto interessante la scoperta che, in mastociti trasformati, gli esosomi trasportano molecole di mRNA di circa 1.300 geni diversi (non presenti nel citoplasma cellulare) e 121 diversi miRNA. L'evidenza che questi organelli possono anche modulare la sintesi proteica mediante il trasferimento di mRNA e miRNA funzionali, attribuisce loro un'ulteriore funzione da mediatori intercellulari. Molti studi hanno evidenziato la specifica composizione lipidica degli esosomi, arricchita in ceramide, sfingomieline, colesterolo e glicolipide GM3 che conferisce loro un trasferimento del segnale più vantaggioso, un'aumentata bioattività e interazione del loro contenuto proteico con bersagli cellulari rispetto alle molecole solubili. In questo scenario, il/i meccanismo/i che regola il traffico esosomiale, incluso la loro internalizzazione in cellule tumorali, è ancora da chiarire. È stato proposto che l'interazione tra esosomi e cellule bersaglio possa avvenire attraverso interazioni ligando-recettore. Alternativamente, gli esosomi potrebbero fondere con le membrane delle cellule bersaglio e/o essere internalizzati attraverso la via dell'endocitosi, come dimostrato in cellule normali. Per capire meglio la dinamica di interazione con le cellule stiamo realizzando con una metodologia basata sulla formazione di esosomi fluorescenti, ovvero potremo ottenere la visibilità degli esosomi al FACS mediante la marcatura metabolica, all'interno delle cellule, degli stessi a partire da un acido grasso fluorescente precursore dei comuni fosfolipidi delle membrane. In questo modo potremmo conoscere attraverso standardizzazione della grandezza delle vescicole esosomiale e dell'intensità di fluorescenza specifica il numero esatto di esosomi da cui si potrà studiare in modo preciso il grado di trasmissibilità sulle cellule bersaglio.

– *Scopo*

Lo scopo di questa attività di studio prevede di verificare il ruolo oncogenico della cav-1 associata ad esosomi secreti da linee di melanoma umano a differente grado di malignità, e una eventuale relazione tra espressione della cav-1 e grado di malignità; quindi successivamente uno studio più ampio su esosomi isolati da siero di pazienti con diverse neoplasie verificherà i meccanismi di trasferimento utilizzati dagli esosomi per veicolare lipidi, proteine, RNA codificante e regolatorio a cellule bersaglio (normali e tumorali), modificandone le funzioni biologiche. Un programma più a lungo termine prevede quindi una caratterizzazione proteica e lipidica degli esosomi con l'obiettivo di identificare un "pattern" molecolare specifico della patologia della cellula di provenienza.

– *Obiettivi*

Il sistema cellulare di studio sarà rappresentato da linee di melanoma umano a diverso grado di malignità. purificazione di esosomi secreti dalle suddette linee mediante gradiente di saccarosio e valutazione dell'espressione di cav-1 (western blotting). caratterizzazione molecolare degli esosomi mediante citometria a flusso (FACS), ovvero espressione di antigeni di superficie di esosomi coniugati a biglie di lattice.

La relazione tra espressione di cav-1 e malignità tumorale verrà analizzata con saggi *in vitro* di migrazione e invasione. Ovvero esosomi a diverso grado di espressione di cav-1 saranno incubati con cellule normali/tumorali prive di cav-1 e verrà valutata una variazione della capacità migratoria e invasiva di tali cellule.

In esperimenti paralleli utilizzeremo sonde fluorescenti quali R18 (intercalanti il doppio strato fosfolipidico) con cui verrà valutata la capacità fusogenica degli esosomi a diverso grado di espressione di cav-1 nel tentativo di stabilire una relazione diretta tra grado di espressione di cav-1/fusogenicità/malignità. Quindi grazie all'uso di un'altra sonda fluorescente veicolata all'interno dell'esosoma (carboxylfluoresceine diacetate succinimidyl-ester, CFSE) sarà possibile osservare il traffico intracellulare degli esosomi a seguito della loro internalizzazione e paragonarlo al grado di fusogenicità.

***Analisi lipidica degli esosomi a mezzo di cromatografia su strato sottile (TLC), con la quale sarà possibile individuare le diverse classi di lipidi comprendenti colesterolo, gangliosidi e fosfolipidi.***

Verrà analizzata la presenza di materiale genetico all'interno degli esosomi mediante procedure di isolamento selettivo di RNA totale seguito da *real time* PCR con *primer* specifici per miRNA, in particolare miRNA 221/222, già descritto avere un ruolo nella progressione tumorale del melanoma. Infine studi funzionali stabiliranno un eventuale ruolo biologico di informazioni geniche trasportate da esosomi di melanoma attraverso l'identificazione di geni bersaglio di miRNA.

Un importante progetto sta mettendo in luce il ruolo degli esosomi nella diffusione di tossine batteriche quali la colerica CLT o il fattore di necrosi CNF-1. Primi risultati mostrano che cellule trattate con le tossine producono attivamente esosomi che raccolti a 24,48 e 72 ore sono in grado di trasmettere a cellule non trattate con tali tossine gli effetti morfofunzionali-biochimici attribuibili alla presenza delle sub unità attive di tali tossine all'interno delle vescicole esosomiali. Questa evidenza potrebbe avere una ricaduta nel campo della diagnostica: isolando esosomi, che mimano l'attività della tossina e che mostrano al loro interno la subunità attiva; nel campo della terapia: gli esosomi (self-esosomi) possono funzionare come *carrier* di varie molecole ad attività terapeutica creando opportunità per il trattamento di varie malattie, tumorali e non, senza significativi effetti collaterali.

Nel 2011 abbiamo originalmente descritto il ruolo svolto dalla caveolina-1, proteina chiave nell'organizzazione del segnale cellulare, in cellule di melanomi metastatici umani. La contemporaneità d'espressione *in vitro* della caveolina, nei microdomini caveolari della membrana plasmatica, e nelle vescicole di secrezione ad attività paracrina, gli esosomi, si propone come un nuovo paradigma del melanoma metastatico.

## **Reparto Metodologie trasfusionali**

L'attività del Reparto si articola lungo tre linee principali:

– *Attività di ricerca scientifica*

Il trapianto di cellule ematopoietiche di cordone è una terapia largamente utilizzata in pazienti che non dispongono di un donatore *sibling* HLA identico o in condizioni di urgenza. L'obiettivo principale della ricerca è stato amplificare il numero di cellule staminali per rendere la terapia adeguata anche alla popolazione adulta. Utilizzando la capacità dell'acido valproico (VPA), un anticonvulsivante largamente impiegato in clinica, di mantenere le cellule CD34+ allo stato di progenitore indifferenziato, sono state effettuate colture *in vitro* di cellule CD34 in presenza di VPA e TPO che hanno dimostrato che le cellule così amplificate possiedono un maggior potenziale

clonogenetico rispetto ai controlli coltivati in assenza di VPA. Trapiantando queste cellule in topi NOD/SCID è stato dimostrato che VPA influenza l'attecchimento, valutato come porzione delle cellule CD45+ presenti nel midollo dei topi. In particolare, il trapianto di cellule trattate con VPA è caratterizzato da un attecchimento a lungo termine (20 settimane) di circa tre volte superiore a quello ottenuto con il trapianto di cellule trattate solo con TPO, mentre l'attecchimento a breve termine (sei settimane) risulta circa dieci volte inferiore, dimostrando la capacità della VPA di mantenere la staminalità delle cellule trapiantate.

Recentemente è iniziato uno studio per valutare *in vitro* e nel modello murino NOD/SCID l'efficacia delle cellule staminali mesenchimali, derivate da midollo e/o da *umbilical cord* (UC), nel migliorare l'outcome del trapianto utilizzandole sia come *feeder layer* nelle colture di amplificazione *in vitro*, sia come cellule da co-trapiantare con progenitori ematopoietici derivati da sangue cordonale. Tale studio ha richiesto la messa a punto di sistemi di purificazione e coltura delle cellule staminali mesenchimali e la loro caratterizzazione morfologica, fenotipica e funzionale.

Per trovare una maggiore sintonia con la *mission* del Dipartimento e migliorare l'interazione con i colleghi, l'attività di ricerca del Reparto si è da poco orientata verso il settore oncologico con la messa a punto di sistemi di coltura di cellule staminali di tumore di polmone, in collaborazione con altri gruppi del Dipartimento. Il progetto che è stato avviato prevede l'identificazione di antigeni specifici delle cellule staminali di tumore (CSC) del polmone. CSC di polmone sono state utilizzate per immunizzare i topi e gli ibridomi che si otterranno verranno selezionati per la loro capacità di riconoscere specificamente le cellule staminali. Gli anticorpi verranno caratterizzati e verrà valutato il loro ruolo verso i nuovi marcatori delle cellule staminali tumorali.

– *Attività di controllo*

Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione relativa alla qualità e sicurezza dei farmaci emoderivati, in particolare di valutazione di dossier per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), variazioni e rinnovi secondo procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento, Centralizzata e Decentrata.

Con suoi esperti designati si occupa di valutare, nell'ambito dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, di competenza dell'ISS, qualità, farmacodinamica e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite e con alterazioni del sistema piastrinico.

– *Registri*

Il Reparto cura il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC). L'RNCC è nato dalla collaborazione tra il Reparto di Metodologie trasfusionali e l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). È inserito nel Piano Statistico Nazionale ed è attivo dal 2006. Permette di disporre di informazioni sulla prevalenza, sulle complicanze e sui trattamenti terapeutici delle coagulopatie congenite. La terapia dei pazienti affetti da coagulopatie congenite si basa sull'infusione del fattore della coagulazione carente, che, nel caso dell'emofilia, viene somministrato come fattore plasmatico altamente purificato o fattore ricombinante, mentre per le altre patologie più rare non potendo disporre di prodotti specifici, si utilizzano concentrati o plasma.

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

Nel 2011 sono state svolte le seguenti attività:

- Dimostrazione dell'effetto positivo a lungo termine del VPA sul trapianto con cellule staminali/progenitrici ematopoietiche in topi NOD SCID.
- Messa a punto di colture di MSC.
- Produzione in modello murino di anticorpi contro cellule staminali di tumore di polmone.
- Valutazione di circa 50 dossier di farmaci (AIC e sperimentazione clinica di fase I).
- Emoderivati e fattori ricombinanti negli emofilici registrano consumi nel range dei Paesi economicamente sviluppati.

## Reparto Oncologia medica

Il Reparto di Oncologia Medica del Dipartimento di EOMM è articolato in tre sezioni.

Una sezione, oltre a svolgere un'attività di coordinamento sull'intero Reparto, rappresenta il luogo di sviluppo di numerose attività di ricerca del Reparto. Vista la missione del Reparto nel settore dell'Oncologia medica, non è sorprendente che questa sezione si occupi di alcuni settori d'interesse precipuo nell'ambito dell'Oncologia medica, quali lo studio dei meccanismi di chemioresistenza delle cellule tumorali, con particolare enfasi rivolta allo studio del carcinoma dell'ovaio. In tal senso viene svolta anche una ricerca di supporto all'attività clinica e che consiste nell'esecuzione del test dell'*extreme drug resistance* che consente di valutare il grado di chemioresistenza delle cellule di carcinoma ovarico nei confronti dei vari chemioterapici comunemente utilizzati nel trattamento di questa neoplasia. In parallelo sono condotte ricerche miranti a caratterizzare alcuni agenti anti-tumorali di recente identificazione che possono consentire di superare i meccanismi di chemioresistenza; in tal senso, particolare enfasi viene rivolta allo studio di agenti mimetici di SMAC/DIABLO in grado d'innescare una risposta apoptotica e di potenziare gli effetti citotossici dei chemioterapici standard sulle cellule tumorali. Infine, da circa due anni è stato avviato un progetto mirante allo sviluppo di una metodologia riproducibile che consenta di ottenere linee di cellule staminali tumorali a partire da preparati di cellule di carcinoma ovarico: lo studio prevede l'isolamento di questo tipo di cellule e la loro caratterizzazione cellulare (*in vitro* e *in vivo*) e molecolare.

In parallelo vengono condotti studi in questa sezione relative alla caratterizzazione dell'azione anti-tumorale di farmaci di recente identificazione che hanno un effetto inibitorio anche sulla frazione più alta di cellule tumorali e cioè le cellule tumorali staminali. In tal senso, sono condotte ricerche miranti a caratterizzare su cellule di glioblastoma umano il meccanismo d'azione della salinomicina, un farmaco antiparassitario del quale di recente sono state identificate le proprietà quale agente anti-tumorale attivo sulle cellule staminali tumorali.

Oltre a questi studi condotti su tumori solidi, sono condotte delle ricerche di carattere ematologico. Infatti, sono svolti studi sulle leucemie acute mieloidi, con lo scopo precipuo di caratterizzare: i) il ruolo oncogenetico che ha in queste leucemie l'iperespressione della catena alfa del recettore dell'interleuchina 3 (CD123); ii) un sottogruppo particolare di queste leucemie che si caratterizza per la spiccata espressione sui blasti leucemici di recettori per fattori angiogenetici quali i recettori del VEGF e delle angiopoietine. Questo tipo di ricerche hanno sia degli intenti di ricerca di base miranti a delineare i meccanismi di sviluppo della cellula leucemica, sia degli intenti di ricerca traslazionale mirante ad identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici.

Infine sono condotte ricerche miranti a caratterizzare i meccanismi molecolari che determinano una spiccata risposta angiogenetica in alcune cellule tumorali. In particolare, le ricerche condotte mirano a valutare il ruolo del fattore trascrizionale HHEX nel mediare l'attivazione di una serie di geni implicati nella risposta angiogenetica in vari tipi di cellule tumorali e in particolare nelle cellule di leucemia acuta promielocitica. Inoltre, a supporto delle

ricerche sulle leucemie acute mieloidi, queste due ricercatrici conducono studi miranti a chiarire il signaling originato dall'attivazione del recettore 2 del VEGF o dal recettore Tie-2 delle angiopoietine in cellule emopoietiche, paragonato a quello osservato in cellule endoteliali.

La seconda sezione del Reparto si è specializzata nello studio delle basi molecolari dell'ematopoiesi, attraverso la caratterizzazione degli effetti e del meccanismo d'azione di alcuni fattori trascrizionali che giocano un ruolo chiave nei meccanismi molecolari di governo dell'ematopoiesi. Di recente, sono state rivolta l'attenzione allo studio dei meccanismi molecolari attraverso i quali alcuni microRNA controllano i processi differenziativi ematopoietici. Questi studi hanno percorso tutte le fasi di classiche di caratterizzazione dei microRNA, dall'identificazione dei microRNA di potenziale interesse tramite *microarray* differenziali, allo studio dell'espressione dei microRNA nei vari *lineage* ematopoietici, alla definizione dei bersagli molecolari di questi microRNA ed, infine, alla comprensione dei loro effetti funzionali sull'ematopoiesi. Le ricerche condotte hanno consentito d'identificare alcuni microRNA che svolgono un ruolo importante nei meccanismi di controllo della differenziazione eritroide, megacariocitaria e granulocitaria. Per le ricerche ci si è interessati in modo particolare di alcuni microRNA, quali il miR-21 e il miR-Let7c, la cui espressione è chiaramente deregolata in alcune leucemie acute mieloidi.

Infine, da anni la terza sezione del Reparto si è distinta per il costante contributo allo studio dei meccanismi molecolari dell'ematopoiesi normale e leucemica. In modo particolare, le ricerche condotte hanno consentito di determinare il ruolo svolto dal fattore di trascrizione PLZF nel controllo dell'ematopoiesi. Lo studio poi del meccanismo d'azione di questo fattore trascrizionale ha portato ad identificare il miR-146a come un *master regulator* della megacariocitopoiesi attraverso il *targeting* di CXCR4, il recettore dell'SDF-1 alfa. L'espressione di CXCR4, così come del miR-146a, è risultata essere deregolata in alcuni tumori e, in modo particolare, in alcune leucemie acute mieloidi: queste leucemie si caratterizzano per i bassi livelli d'espressione del miR-146a, associati ad elevate livelli d'espressione di CXCR4. Il ripristino di livelli normali di espressione del miR-146a in queste leucemie, associate all'inibizione farmacologica del CXCR4 con agenti quali l'AMD3100, determina un chiaro incremento della sensibilità delle cellule leucemiche ad agenti tumorali antileucemici, quali ad es l'AraC. In parallelo è stato avviato un progetto relativo all'identificazione di un nuovo bersaglio molecolare del miR-146, la molecola di adesione TM9SF4 implicata nella fagocitosi e nel cannibalismo tumorale. Infine, in collaborazione con il CNAIDS, ha un progetto che ha come oggetto lo studio del ruolo del miR-146° e del suo bersaglio CXCR4 nell'infezione da HIV.

Nel 2011 sono state svolte le seguenti attività:

- Ruolo dell'*extreme drug resistance* per la chemioterapia mirata del carcinoma ovarico recidivante; espressione e funzione del miR-146a nelle leucemie acute mieloidi;
- caratterizzazione dei microRNA che regolano l'espressione dei geni dell'emoglobina, attraverso *targeting* di fattori di trascrizione; studio del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali (mimetici di SMAC/DIABLO; salinomicina).

## Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del Reparto da qualche tempo 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. Oltre a numerosi studi di espressione e funzione alla ricerca dei geni bersaglio dei microRNA, dati recenti hanno generato aspettative sul possibile utilizzo dei microRNA come marcatori diagnostici e/o prognostici nonché come agenti terapeutici.

Nel melanoma, avevamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, in grado di regolare proliferazione e differenziamento cellulare attraverso la repressione di p27kip e il recettore c-kit. Abbiamo quindi approfondito il ruolo funzionale dei miR-221/-222 attraverso lo studio della regolazione, l'identificazione di nuovi target (ETS1 e c-FOS) e gli eventuali effetti in modelli preclinici. Abbiamo quindi focalizzato la nostra attenzione sul ruolo di *tumor suppressor* dei miR-126&126\* e sugli effetti anti-neoplastici derivanti dalla loro riespressione in cellule di melanoma. Inoltre, nell'ambito di collaborazioni con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna e con l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, espressione e funzione di vari microRNA sono state valutate in modelli cellulari quali sarcomi e cellule T regolatorie associate all'infiammazione.

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

Nel 2011 sono state svolte le seguenti attività:

- Ruolo antitumorale del miR-126&126\* *in vitro* e *in vivo*. Identificazione dei geni target ADAM9 e MMP7.
- Circuito di regolazione a feedback ETS-1↔ miR-221&222.
- Ruolo proapoptotico del peptide sintetico HXR9 attraverso il circuito HOX/PBX→ miR-221&222→ C-FOS.
- Regolazione del ciclo cellulare e ruolo del *remodeling* della cromatina nelle iPS.
- Espressione e funzione dei microRNA in diversi modelli cellulari (sarcomi di Ewing's, cellule T Reg associate all'infiammazione).

## 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 FARM svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'Agenzia europea del farmaco, EMA. 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 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 dell'Autorità giudiziaria. Tutte le attività di controllo 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 FARM 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 farmacoeconomia. 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, *the 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 2011

### *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 farmacosorveglianza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse e 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 EMA, 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 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, *Council of Europe* – CoE, EDQM);
- Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA;
- Tavolo di lavoro con le istituzioni pubbliche (Direzione Generale 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;



- 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 del modulo IV (non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale (AIN) di natura chimica e vegetale in accordo alla procedura di Registrazione Basata sull’impiego tradizionale dei medicinali di origine vegetale;
- attività valutativa relativamente ai dossier degli *Investigational Medicinal Product* (IMPD), cioè i dossier dei medicinali in investigazione in sperimentazione Clinica di fase I ai sensi del DPR 70/2001 art. 2, comma 3, lettera c, del DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione;
- coordinamento dell’attività relativa alla banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica, in accordo al DM del 2/3/2004;
- 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 di emanazione di linee guida europee per lo sviluppo non clinico dei farmaci nell’ambito delle attività del gruppo tecnico dell’EMA (*Safety Working Party*, SWP) e dell’OECD *Test Guideline Program* e del Centro europeo per l’Emissione di pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8 e 9 del DL.vo n. 116 del 27/1/1992;
- 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 EMA) 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 all'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 SLA;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, 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;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti;
- 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 FARM;
- studi pre-clinici sull'effetto citotossico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di linee cellulari e tumori umani. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico. Caratterizzazione dei meccanismi cellulari responsabili della fase efferente dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica;
- studi clinici sull'effetto chemosensibilizzante degli inibitori di pompa protonica nei confronti di melanomi umani 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: Messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei; Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi; Studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano; Studi sugli esosomi rilasciati da linfociti B EBV infetti e la linfomi umani spontanei formati da PBL di donatori sani EBV+ in topi SCID;

- studi su meccanismi di farmaco resistenza tumorale. Ruolo della connessione fra ezrina e p-glicoproteina nella *Multidrug-resistant* (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 (prima rete italiana degli IRCCS oncologici) ed EATRIS, relativamente al dibattito sul modo in cui iniziative di vasta portata, che riguardano gli aspetti regolatori critici per gli studi clinici di fase I, *First-in-Man*, possono migliorare potenzialmente l'efficienza e la qualità della ricerca traslazionale e biomedica a livello internazionale;
- produzione di anticorpi monoclonali per la diagnosi e terapia di tumori non responsivi al trattamento chemioterapico a causa di resistenza innata o acquisita mediante elevati livelli di espressione della MDR1-P-glicoproteina. Sperimentazioni pre-cliniche di anticorpi monoclonali umani in forma scFv legati a radionuclidi e linfochine;
- sviluppo di biosimilari. Forma 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: ADHD, depressione maggiore, psicosi. Studio osservazionale di fase IV;
- studio di fase 2/*Proof of concept* sequenziale dose-risposta per valutare l'efficacia e la tossicità di un alcaloide vegetale in associazione a topotecan e doxorubicina nei gliomi e nel neuroblastoma refrattari metastatici pediatrici;
- utilizzo dei *patients reported outcome* come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari nella ricerca e nella pratica clinica;
- studio NIA – Coorte di pazienti con infezione da HIV trattati con i nuovi farmaci antiretrovirali;
- NIAQoL – Nuovi Inibitori Anti-HIV/*Quality of Life* – Valutazione d'efficacia dei nuovi regimi terapeutici antiretrovirali nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita delle persone con infezione da HIV;
- valutazione del potenziale immunogenico delle forme episomali di HIV-1;
- The Eastern and southern Africa Research Network for Evaluation of Second Line Therapy in HIV infection: The EARNEST trial;
- studio dell'immunità mucosale nell'infezione da HIV;
- effetti immunomodulanti della proteina Nef di HIV-1.

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare: la partnership internazionale con gli NIH degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative; il Network europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT); Il Programma 1 di ACC; il Progetto europeo *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) per la ricerca clinica sulle tre malattie della povertà, AIDS, tubercolosi e malaria; il Progetto strategico Salute della donna e *Gender medicine* (Co-finanziato 1% Ministero della Salute); il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato Ministero della Salute); il programma di Solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda l'attività formativa, nell'anno 2011 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 stati i convegni organizzati nell'ambito del Percorso "Verso Roma 2011" che ha contribuito all'organizzazione della grande Conferenza scientifica Internazionale sull'AIDS (*6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention*), svoltasi a Roma nel mese di luglio e che ha avuto un incredibile successo di partecipazione (8.000 delegati da oltre 100 Paesi) e un impatto scientifico straordinario a livello mondiale.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Farmaci antitumorali

#### *Missione*

- Studio dei meccanismi alla base delle alterazioni del traffico vescicolare e del pH intracellulare dei tumori.
- Studio del processo di acidificazione del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali.

#### *Attività di ricerca*

- Caratterizzazione dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica.
- Studi preclinici e clinici sull'effetto chemosensibilizzante e anti-neoplastico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di tumori in stadio avanzato e resistenti alle terapie standard (melanomi, sarcomi e carcinomi della mammella).
- Studio del ruolo oncogenetico di una famiglia di proteine transmembrana (TM9SF) che sembrano essere coinvolte nelle alterazioni di pH e nella progressione maligna dei tumori.
- Valutazione del potenziale diagnostico e prognostico di un nuovo saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi isolati da campioni biologici.
- Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi.
- Caratterizzazione di nuovi marcatori tumorali identificabili sugli esosomi.

#### *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 sperimentazione di vari presidi farmacologici.
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

### Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

#### *Missione*

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

#### *Attività di ricerca*

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

#### *Attività istituzionali e di controllo*

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

## Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

### *Missione*

- Caratterizzare i meccanismi della MDR che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi e la cura dei tumori a fenotipo MDR. Disegno e costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.

### *Attività di ricerca*

- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di revertare il fenotipo MDR di tumori farmaco resistenti e rendere nuovamente sensibili i tumori al trattamento farmacologico.
- Terapie innovative antitumorali costituite da proteine di fusione e anticorpi monoclonali specifici con agenti ad elevata citotossicità e combinazioni anticorpo/farmaco per rendere maggiormente efficaci i trattamenti nei confronti di tumori solidi e/o naturalmente resistenti alla chemioterapia corrente. Disegno e costruzione di radioimmunodiagnosi radioimmunoterapie antitumorali mirate mediante la combinazioni di anticorpi monoclonali con radionuclidi specifici.
- 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.

### *Attività istituzionali e di controllo*

- Valutazione di dossier nell'ambito dell'attività di esperto sulla qualità di prodotti biologici e biotecnologici prima della fase sperimentale sull'uomo (fase I).
- Collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali.
- Attività brevettuale con particolare riferimento alla identificazione di anticorpi monoclonali che includono frammenti anticorpali in forma di scFv.
- 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 Nuovi Inibitori Anti-HIV (NIA) per la valutazione, in uno studio di coorte nazionale, del profilo dei nuovi farmaci antiretrovirali.

- Studio *Safe Milk for African Children* (SMAC) per la valutazione di strategie preventive della trasmissione materno-infantile dell' HIV associata all'allattamento materno nei paesi con risorse limitate.
- Studio *Europe-Africa Research Network for the Evaluation of Second-line Therapy in HIV Infection* (EARNEST) 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'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 attività di ricerca principalmente indirizzata a delucidare i processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci.

### *Obiettivi e attività di ricerca*

Gli obiettivi principali della ricerca scientifica del Reparto sono:

- Codificare e validare nuovi metodi sperimentali e teorico-quantitativi per misurare il grado di selettività funzionale (*biased agonism*) in molecole attive sui recettori associati a G proteine.
- Sviluppare nuovi sistemi di indagine per misura diretta delle interazioni proteina-proteina in cellule viventi per individuare composti dotati di selettività funzionale nei confronti delle vie di trasduzione mediate da arrestine e G proteine.
- Applicare queste metodologie per identificare nuove molecole attive sui recettori delle prokineticine. Queste citochine di recente scoperta intervengono in un'ampia gamma di effetti fisiopatologici e attivano due recettori capaci di stabilire multiple interazioni con diversi tipi di G proteine e arrestine.

L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

## **Reparto Farmacopea e Qualità dei farmaci chimici. Unità difetti e corpi estranei**

### *Missione*

- Garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello nazionale che europeo.



- Controllo su specialità medicinali ad uso umano in conformità al Decreto 27/2/2001.
- Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana.

*Attività di ricerca*

Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei cosmetici mediante messa a punto di metodiche analitiche aggiornate per l'individuazione di ingredienti vietati e/o presenti in quantità superiori a quanto previsto dalla legge 713/1986.

*Attività istituzionale*

- Cosmetici
  - Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da legge n. 713, 11/10/1986.
  - Indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica.
  - Parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici.
  - Valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione.
  - Partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'Unione Europea, *Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*) a Bruxelles relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.
- Farmacopea

Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.
- Farmaci
  - Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su GU n. 55 del 7/3/2001.
  - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di API e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
  - Attività ispettiva di buone pratiche di laboratorio (BPL), in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo del 2/3/2007 n. 50 (GU Serie Generale n. 86 del 13/4/2007).

## **Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere**

*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 754/1994, comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL.vo 116 del 21/1/92).
- 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: controllo e valutazione**

*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-monoaminossidasi – MAO);
- Analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione (*High Performance Liquid Chromatography*, 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 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 farmacosorveglianza.
- 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.
- Studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti.
- 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 del Farmaco.

### *Attività di valutazione e di controllo*

- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse.
- 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 4/4/2007 e del 30/4/2008 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 Ricerca per la salute del bambino

### *Missione*

- 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 del sistema nervoso centrale, 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

### *Missione*

- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il “tradizionale uso medicinale” e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- 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 in relazione a 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, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.

*Attività di ricerca*

- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo.
- Studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali per l'identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponenti e di erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane.
- Acquisizione d'informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali.
- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari utilizzati da tossine batteriche.
- Sviluppo di modelli cellulari per l'analisi morfologica e molecolare degli effetti di sostanze naturali vegetali e 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 per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali.
- Valutazione di dossier registrativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmacologica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmacotossicologica in ambito nazionale e europeo.
- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali.
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

## **Reparto Valutazione pre-clinica dei Farmaci e Sperimentazioni Cliniche di Fase I**

*Missione*

- Studiare e valutare la sicurezza dei farmaci.
- Contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali.
- Coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento del Farmaco, relativa alla valutazione non clinica dei farmaci.

*Attività di ricerca*

- Studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio tossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.
- Studio dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica.
- Studio delle cinetiche di inibizione enzimatica di sostanze naturali di origine vegetale anticolinesterasiche.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Fase I
  - Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I (DPR 439/2001, DL.vi 211/2003 e 200/2007);
  - Audizioni pre-submission;
  - Docenza a corsi e master in discipline regolatorie e 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 (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.
- Attività ispettive
  - Ispezioni GMP di radio farmaci (DL.vo 219/2006 art. 53 comma 12);
  - Ispezioni GLP e coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale (DL 50/2007).
- 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).
  - 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 sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 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*).
  - Programma ISS-ACC, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I - *First-in-Man*.
  - Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo n. 116/1992).
  - 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 e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

## DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento 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, unità progettuali, Servizi e 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 (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), 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'ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus *Chikungunya*, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina.

### Resoconto attività 2011

Nel 2011, 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.

#### *Attività di sorveglianza e controllo nell'ambito di interventi di sanità pubblica*

Nel corso del 2011 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (ad esempio il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica. Durante il 2011 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci

antimicrobici 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.

*Attività di ricerca di base e traslazionale*

Durante il 2011 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.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla *Gates Foundation*, i progetti sui farmaci antivirali, studi e ricerche su ano-antigeni, e progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici.

*Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione "deboli"*

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in Paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri Paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto al *Medical Research Institute* di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese. Inoltre, sono proseguite le attività nei Paesi balcanici.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'UO Telefono Verde AIDS, denominata Ricerca, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie infettive, ha svolto attività di ricerca principalmente attraverso il *National Focal Point*.

*Altre attività di ricerca e istituzionali*

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali 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'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal 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'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni.

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.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Epatiti virali

*Attività di ricerca*

Il Reparto Epatiti Virali ha svolto nel 2011 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 (Epatite virale E, *Hepatitis E Virus* – 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 epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV) ed epatite C (*Hepatitis C Virus*, 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*.

#### 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, HAV e 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:

- *WHO Collaborative Study to Evaluate a Hepatitis B Virus Genotype Panel* (HBsAg Test). N. di protocollo 4110/MIPI. 06 del 27/1/2011. Campione N. 187/11.
- 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-HB, 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 6/5/2010, 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.
  - 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, Dipartimento 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, Dipartimento 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 del Farmaco in relazione alla specialità medicinale DOLENIO. Procedura di mutuo riconoscimento DK/H/1580/01/MR DEL 21/6/2010.

## Reparto Epidemiologia

Il Reparto Epidemiologia si occupa di studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione 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, ONG e AV, 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 comunità europea.

## Reparto Immunità antinfettiva

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

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

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

La ricerca è compito istituzionale del Reparto ed è strumentale al perseguimento del primo obiettivo di sanità pubblica che il Reparto si prefigge di ottenere: la conoscenza approfondita del

rapporto ospite-parassita. Tale obiettivo rappresenta la base per una razionale ed efficace lotta alle malattie infettive con strumenti diagnostici, profilattici e terapeutici innovativi non basati sull'empirismo e caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati sull'assistenza.

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

- Studio della regolazione ed espressione genica associata all'interazione tra sistema immunitario dell'ospite e agente infettivo.
- Studio a livello molecolare e cellulare dei meccanismi immunopatogenetici delle malattie infettive.
- Studio di strategie vaccinali per l'immunoprofilassi e immunoterapia delle malattie infettive.
- Studio del ruolo risposta immunitaria antinfettiva nella patogenesi di malattie degenerative croniche e allergiche.

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

- Studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettive logiche.
- 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*. 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 due 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 la 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*.
  - Network europeo QUANDHIP – Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens Executive Agency for Health and Consumers (EAHC; Agreement QUANDHIP no. 2010 21 02) per la preparazione agli attacchi bioterroristici. Partecipa a proficiency test legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Brucella melitensis, Brucella abortus, Coxiella burnetii, Burkolderia pseudomallei e Burkolderia mallei.
- 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 MLST, VNTR e 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. Un'attenta identificazione di cloni circolanti nel nostro Paese viene effettuata con tecniche molecolari su centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN. Oltre a tecniche molecolari di ribotipizzazione e *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*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, di sorveglianza e di controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e *Real-Time* PCR), inclusi sistemi tecnologicamente innovativi per la diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e, soprattutto, tecniche molecolari (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, *multiplex* PCR, *Multilocus sequence typing* – 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 candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis* e studio dei meccanismi di protezione e/o di patogenesi in modelli sperimentali di tubercolosi nel topo.
- 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*.
- 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

cl 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, valutazione e controllo.

### *Attività di ricerca*

Una 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. 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) e di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate dalla presenza di disfunzione endoteliale (artrite reumatoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico). 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. Per quanto riguarda le malattie autoimmuni sistemiche la ricerca è focalizzata allo studio di meccanismi patogenetici, con particolare riguardo a quelli associati alla disfunzione endoteliale. La ricerca è anche volta alla identificazione di biomarcatori utili ai fini preventivi, diagnostici e per la definizione dei criteri di stratificazione dei pazienti. La ricerca nel campo delle malattie con componenti autoimmuni si concentra sullo studio delle componenti immuni/autoimmuni associate ad aterosclerosi. In questo ambito l'attività di ricerca comprende lo studio e la validazione di biomarcatori di decorso clinico della malattia e la valutazione dei meccanismi infiammatori e immunitari



coinvolti nel danno tissutale, inclusa l'attivazione della risposta innata e adattativa ad antigeni *self* o *self*-modificati. L'attività di ricerca 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: i) l'immunogenicità di NP somministrate *in vivo* con o senza adiuvanti attraverso differenti vie di somministrazione; ii) l'attività immunomodulatoria su cellule del sistema immunitario in sistemi di co-cultura *in vitro* o dopo somministrazione *in vivo*; iii) l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati.

#### *Attività diagnostica*

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

#### *Attività di valutazione e controllo*

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

#### *Attività ispettiva*

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

#### *Attività come esperto*

Svolta nel Gruppo di lavoro "Nanomateriali e Salute", creato nel 2011 per raccogliere le esperienze e le competenze di esperti da sei Dipartimenti e Centri (AMPP, TES, SPSVA, FARM, MIPI, CSC), che vanno dalla ricerca pre-clinica e clinica, allo sviluppo di metodologie appropriate per la caratterizzazione dei nanomateriali e la valutazione del rischio ad essi associato, all'attività regolatoria per la sicurezza e il controllo di qualità. Nell'ambito del Gruppo, l'esperienza del Dipartimento MIPI sull'immunologia e sulle malattie immunomediate è stata applicata allo sviluppo di metodologie per lo studio delle interazioni di nanomateriali con il sistema immunitario. I risultati di questi studi sono finalizzati a migliorare la caratterizzazione preclinica, dal punto di vista del rischio immunologico e della immunotossicità, di

nanomateriali destinati ad applicazioni biomediche, e in parallelo ad implementare le linee-guida necessarie a fini regolatori.

## **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 CE ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'UE per i parassiti ([www.iss.it/crlp](http://www.iss.it/crlp)). Il Reparto è anche Laboratorio di Riferimento nazionale per Trichinella. Il *World Organisation for Animal Health* ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi. Nel Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* ([www.iss.it/site/Trichinella/index.asp](http://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 nel campo delle malattie trasmesse da vettori e dell'entomologia medica. Strutture apposite (insettario e stabulario) e apparecchiature dedicate pongono il Reparto come unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale. Le numerose attività istituzionali comprendono: i) la conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia; ii) l'accertamento diagnostico e la tipizzazione di agenti per alcune patologie endemiche e d'importazione (soprattutto leishmaniosi e tripanosomiasi) e l'identificazione di artropodi a partire da campioni inviati da ospedali, aziende sanitarie locali e altre istituzioni dell'SSN; iii) la valutazione della documentazione sull'efficacia di principi attivi verso artropodi e roditori infestanti, dei fitofarmaci biologici sugli artropodi bersaglio e dei presidi medico-chirurgici insetticidi o acaricidi per i quali viene richiesta autorizzazione al commercio in Italia; iv) la revisione di analisi delle infestazioni degli alimenti da parte di insetti e altri artropodi.

Le attività di ricerca, svolte nell'ambito di progetti internazionali e nazionali, comprendono studi e interventi eco-epidemiologici condotti sul territorio italiano e in cooperazione con Paesi in via di sviluppo. I temi principali includono la mappatura degli artropodi vettori (zanzare, flebotomi e zecche) e l'analisi del rischio per le patologie da essi trasmesse, sia endemiche che d'importazione; il monitoraggio e l'analisi genetica delle resistenze farmacologiche dei

plasmodi della malaria; lo sviluppo di nuovi presidi diagnostici e di prodotti vaccinali per il controllo della leishmaniosi.

### **Reparto Malattie virali e vaccini attenuati**

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

### **Reparto Malattie virali e vaccini inattivati**

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

Il Reparto partecipa in qualità di WHO-NIC (Centro di riferimento nazionale 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 campagne annuali di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale.
- Predisposizione del Piano Pandemico Nazionale: misure e strategie di intervento per fronteggiare una eventuale pandemia influenzale.
- Standardizzazione di nuove tecniche diagnostiche e addestramento presso le proprie strutture di personale afferente ai Centri periferici di collaborazione.
- Invio in modo periodico e continuo 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 nelle sue diverse forme epidemiche e pandemiche, come lo studio dei virus influenzali circolanti in ospiti animali, in riferimento al loro potenziale di trasmissibilità

all'uomo e all'emergenza di pandemie. Le attività sopracitate sono espletate nell'ambito di numerosi progetti di ricerca finanziati a livello nazionale e/o europeo.

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

#### *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*" (terzo anno).
- Progetto ISHAM (*International Society Human Animal Mycology*) sulle vaginiti da *Candida* in collaborazione con i seguenti gruppi:
  - Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens, Greece.
  - Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens, Greece.
  - Universidad Pais Vasco, Bilbao, Spain.
  - Physiopathologie des Candidoses, Faculté de Medecine, Pole Recherche1, Place de Verdun, 59045 Lille, France.
  - Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, 3990 John R st., Detroit, MI 48201, USA.
- Sperimentazione clinica in collaborazione con la Pevion Biotech AG Switzerland, del vaccino terapeutico anti-*Candida* PEV7 per il trattamento delle candidosi vulvovaginali ricorrenti (CVVR) nelle donne.

## 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 particles* (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 Papillomavirus 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 Receptors* coinvolti nelle infezioni virali e ricerca di *tool* molecolari da utilizzare come *target* terapeutici.
- Regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori *Interferon regulatory Factors* 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 alimentare e patologie nutrizionali. L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie associate all'alimentazione.

Il Dipartimento SPVSA 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

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (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 SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

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

- realizza e coordina studi su: l'epidemiologia e lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra

nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale; la valutazione dell'influenza degli acidi grassi polinsaturi della serie n-3 nella modulazione dei processi di riparo della mielina;

- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con enti internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell'SSN;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del MANCP (*Multi Annual National Control Program*);
- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/1/2001, n. 70, art. 2,1.

## Resoconto attività 2011

Nel corso dell'anno 2011, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione 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 batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviaria 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 dell'LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

#### *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 della 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.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate a obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

#### *Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)*

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025 e ottenuto l'accreditamento per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate.

È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso.

Sono stati organizzati corsi di formazione interni per 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:

- LNR 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 II, 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 gli LNR e gli EU-RL comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo l'LNR 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:

- LNR per i Metalli pesanti;
- EU-RL per gli Elementi chimici in alimenti di origine animale;

e Sezioni degli:

- LNR per gli Elementi chimici in alimenti di origine animale;
- LNR per gli 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 antibioticoresistenza 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 LNR per latte e derivati e afferisce all'LNR 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 OGM 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 dell'LNR 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 CRL 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 l'LNRA e il CRL 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, CE, WHO, NIH e altri enti internazionali. Partecipa al *training* di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

## DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

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

### *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 ASL e agli enti normatori tecnici.
- Consulenza alla CE e ad altri organismi internazionali.
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di *e-learning*.

## Resoconto attività 2011

L'attività del Dipartimento TES è articolata per Reparti.

### *Reparto di Bioingegneria cardiovascolare*

L'attività del Reparto ha riguardato: identificazione di nuovi *biomarker* per la predizione pre-operatoria del rischio di fibrillazione atriale (FA) postoperatoria attraverso un approccio integrato basato sull'elaborazione del segnale elettrocardiografico e sull'analisi del profilo molecolare. Studio della funzione neurovegetativa mediante *functional MRI*. Valutazione della compatibilità elettromagnetica di pacemaker e defibrillatori impiantabili al campo elettromagnetico generato da sistemi RFID (*Radio Frequency IDentification*). Valutazione e controllo dei rischi derivanti da utilizzo di metodiche di *imaging* a risonanza magnetica in pazienti con Dispositivi Medici Impiantabili Attivi (DMIA) e messa a punto di *setup* sperimentali. Certificazione di tipo di DMIA cardiovascolari.

### *Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative*

Valutazione tecnologica di Dispositivi Medici per il sistema cardiovascolare, l'apparato locomotore e gli ausili protesici per assistenza, *Health Technology Assessment* (HTA) dei



servizi di teleriabilitazione e telemedicina, sviluppo di laboratori sperimentali per biomeccanica, fluidodinamica, telemetria e dispositivi wireless. Modelli e servizi per il miglioramento della qualità della vita (domiciliazione, teleconsulto, teleassistenza), attività di certificazione, vigilanza, sorveglianza, regolamentazione di tecnologie innovative (TAVI, ICT) o *borderline* (energie fisiche e riabilitative), attività di normazione e definizione di linee guida.

– *Reparto di Tecnologie per la biologia dei sistemi*

È proseguita l'attività volta alla purificazione e allo studio degli oligomeri formati dalla Calcitonina di salmone e ne sono stati isolati oligomeri mediante tecniche cromatografiche, studiata la loro struttura con la spettroscopia di Dicroismo Circolare abbinata al TEM (*Transmission Electron Microscopy*).

Esecuzione di un esperimento mediante la tecnica di magnetoencefalografia per lo studio dell'attività cerebrale al variare della velocità di esecuzione di un compito di sincronizzazione sensomotoria.

È stato potenziato il *cluster* di calcolo con la messa a punto di un sistema da 48 *core*; sono stati implementati la libreria openmp, nuovi compilatori e tools di calcolo parallelo.

– *Reparto di Biomateriali e materiali contaminanti (BMC)*

Il Reparto BMC, oltre all'attività istituzionale sui dispositivi medici impiantabili, sui controlli dei corpi estranei nei farmaci e alimenti, su giocattoli e prodotti di consumo potenzialmente pericolosi, si è occupato nell'ambito dell'attività di ricerca del Dipartimento TES di biomateriali, Dispositivi Medici Impiantabili e tecniche in medicina rigenerativa, tramite caratterizzazione microtomografica 3D, ultrastrutturale e biomeccanica. Tutte queste attività sono state svolte in collaborazione con i Dipartimenti AMPP e FARM e le Università Sapienza, TorVergata, Cattolica, Trieste e Ancona.

– *Reparto di Tecnologie fisiche in biomedicina*

Il Reparto si occupa di:

- NMR: sono state caratterizzate alcune linee di cellule staminali tumorali di glioblastoma da reperti chirurgici per caratterizzarne il fenotipo metabolico allo scopo di determinare eventuali *marker* di staminalità o pattern metabolici in relazione alla radioresistenza. È stata messa in evidenza la presenza di fenotipi metabolici diversi legati alla caratteristica di multipotenzialità di queste cellule.
- Miglioramento della qualità: in Radioterapia è stata intrapresa una revisione delle Linee guida su aspetti clinici e tecnologici. In Radiologia interventistica è stata proseguita l'attività relativa alle problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti.
- Bioetica: è stata svolta attività di consulenza, sia come valutazioni del Comitato etico dell'ISS (22 valutazioni), sia con la partecipazione alla stesura dei pareri del Comitato Nazionale di Bioetica.

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

Il Reparto si occupa di:

- Realizzazione della camera prototipo di diagnostica del fascio di protoni per lo sviluppo di sistemi innovativi nella cura dei tumori.
- Aggiornamento dell'elettronica del sistema di tomografia ad emissione di fotone singolo (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) sperimentale realizzato negli anni scorsi.
- Avvio di un'attività di ricerca per la stima precisa della dose rilasciata al paziente nel corso di sedute di tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET)/SPECT.

- Sviluppo di camere di tracciamento GEM (*Gas Electron Multiplier*) e installazione di un rivelatore 4pi per esperimenti con fotoni; tali tecnologie vengono impiegate in medicina nucleare e nel monitoraggio ambientale. Partecipazione a commissioni e gruppi di lavoro per le attività istituzionali dell'Istituto.
- *Reparto di Biofisica delle radiazioni ionizzanti*

Attività di ricerca sugli effetti di basse dosi di radiazioni ionizzanti: NoE-DoReMi (EURATOM), esperimento TENORE (Gr. 5-INFN), esperimento "Silenzio Cosmico" – Centro Fermi.

Caratterizzazione radiobiologica di fasci terapeutici di adroni (al CNAO e al TOP).

Elaborazione e sottomissione al Ministero della Salute del Progetto inter-Dipartimentale "Radiation effects of low and/or protracted doses: from the mechanisms underlying the biological effects to the impact on public health".

Assicurazione di Qualità in Radioterapia (AQR): revisione del documento ISTISAN 02/20 "Garanzia di Qualità in Radioterapia. Linee guida su aspetti clinici e tecnologici".
- *Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla salute*

Sono proseguite dal 2010 le seguenti attività:

  - progetto Avvio del Piano Nazionale Radon (completato);
  - progetto POLM sul rischio Rn in ambienti lavorativi (completato);
  - progetto europeo RADPAR;
  - progetto ISS-Telecom nuova indagine nazionale su Rn in abitazioni;
  - indagini Rn in Toscana, Abruzzo, Serbia;
  - commissione Rn in ISS;
  - rischio radiologico dei fosfogessi;
  - modelli di contaminazione del latte materno dopo Chernobyl;
  - progetto IAEA-EMRAS II, GdL sui NORM;
  - progetto Ministero della Salute su uranio impoverito (completato);
  - analisi emissioni gamma da materiali da costruzione;
  - Global Health Security Initiative, GdL Radiological/Nuclear;
  - European ALARA Network;
  - radioattività in alimenti e acqua potabile.

Nuove attività:

  - progetto CCM su stato salute dei Comuni italiani sedi di siti nucleari;
  - progetto UE TRASNUSAFE su training in radioprotezione;
  - coordinamento GdS TES su centrali nucleari;
  - attività varie, prevalentemente richieste dai Ministeri della Salute, dell'Ambiente e degli Esteri e solitamente in coordinamento con ISPRA e Regioni, in relazione all'incidente di Fukushima (completate);
  - collaborazione per linee-guida rete di sorveglianza radioattività RESORAD;
  - consulenza per elaborazione prossima Direttiva europea sulla radioprotezione.
- *Reparto di Dosimetria delle radiazioni ionizzanti e difetti radioindotti*

Il Reparto ha svolto attività di ricerca, formazione, valutazione e consulenza finalizzata a:

  - Caratterizzazione di sistemi dosimetrici per tecniche avanzate di radioterapia.
  - Coordinamento del Gruppo di Studio "Assicurazione di Qualità in Radioterapia".
  - Valutazione delle esposizioni per pazienti e operatori in radiologia interventistica (Progetto Strategico Sicurezza e Tecnologie sanitarie; EURADOS).
  - Sviluppo di metodi per dosimetria in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO; EURADOS).
  - Sviluppo di indicatori di dose nella risposta all'emergenza radiologica (EU-MULTIBIODOSE e RENEB; INFN-DOSSIER; EURADOS).

- Protocolli operativi per l'identificazione di alimenti irradiati.
- Valutazione delle dosi e implicazioni radio protezionistiche nelle esposizioni medico-legali e assimilabili.
- Spettrometria EPR in biosistemi.
- Corso sugli alimenti irradiati (IZS di Latina), Scuola di Specializzazione in Fisica medica della Sapienza; Master "Rischio CBRN" Tor Vergata; revisione di tesi di dottorato.
- *Reparto delle Radiazioni non ionizzanti*  
Proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle strutture sanitarie. Nuove problematiche esaminate: danni oculari da esposizioni a luce blu emessa dalle nuove tecnologie a LED; ultrasuoni in medicina ed estetica.
- *Reparto di Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi*  
Le principali attività del Reparto sono:
  - Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
  - Progetto MonteCarlo-INFN e Progetto Eurados-Computational Dosimetry.
  - Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
  - Progetto TENORE dell'INFN e *Network of Excellence DoReMi*.
  - Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
  - Progetto EU ChOReOgraphing neural NETworks e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states.
  - Progetto Italia-USA BRUCOS e Progetto INFN GRECO, dove si sviluppano griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
  - Studi di modelli teorici di sistemi complessi.
  - Iniziative specifiche RM61 e MI41 dell'INFN.
- *Reparto dei Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali*  
L'attività ha riguardato:
  - Sviluppo di colture cellulari tridimensionali e individuazione di marcatori tumorali come bersaglio di nuove terapie antitumorali.
  - Impiego di sostanze naturali per lo sviluppo di strategie innovative nella terapia antitumorale, antimicrobica e nella riproduzione assistita.
  - Impiego di nanomateriali nelle terapie antitumorali per il miglioramento del "drug delivery" e dell'efficacia terapeutica.
  - Studio dei meccanismi di tossicità dei nanomateriali.
  - Impiego di indagini biochimiche e ultrastrutturali per lo studio di agenti patogeni, agenti antitumorali e marcatori di cellule staminali.
- *Reparto di Patologia infettiva ultrastrutturale*  
Sono state condotte indagini ultrastrutturali nel campo della patologia infettiva. Sono state condotte ricerche sull'attività antinfluenzale della lattoferrina. Sono stati condotti studi volti a definire il ruolo degli *Adhesive Invasive E. coli* (AIEC) nella patogenesi del morbo di Crohn pediatrico. Sono state condotte ricerche sugli effetti sull'infezione virale di nanoparticelle ingegnerizzate. Sono stati condotti studi prevalentemente di tipo ultrastrutturale nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS.
- *Reparto di Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*  
È stato allestito un laboratorio per ricerche nel campo della visione nella stanza più grande del Reparto, spostando il personale nelle rimanenti due stanze disponibili. Vi sono state intraprese attività sperimentali riguardanti la generazione di stimoli visivi, la

flussimetria *laser doppler* del microcircolo retinico e l'acquisizione di segnali elettroretinografici. Sono state avviate le attività dei due progetti di ricerca finanziati a fine 2010 (RF Sicurezza e ISS-USA *Neuroprotection*), compresa l'erogazione di tre borse di studio.

## 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.
- Sviluppo di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di risonanza magnetica nucleare (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 DM e servizi di pertinenza, fluidodinamica sperimentale e ingegneria dei tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei 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 di Risonanza Paramagnetica Elettronica o Risonanza di Spin Elettronico (*Electron Paramagnetic Resonance*, EPR), dei radicali liberi e difetti radioindotti (ad esempio, utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*Photostimulated luminescence*, PSL e *thermoluminescence*, TL);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

## Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

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

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

## Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- Studio in colture 3D di marcatori tumorali come bersaglio di nuove terapie antitumorali e risposta farmacologica a farmaci naturali e di sintesi.
- Sviluppo delle nanotecnologie per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle lesioni tumorali.
- Impiego delle sostanze naturali per terapie innovative antimicrobiche e antitumorali.
- Sviluppo e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura.
- Studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza e dei meccanismi di invasione delle cellule tumorali.

## Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi

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

- Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

### **Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

### **Reparto Radiazioni non ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

### **Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute**

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

- Studio delle sorgenti radioattive;
- Stima quantitativa del rischio;
- Stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti e nelle acque;
- Problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (ad esempio, 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  $^{90}\text{Sr}$  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 *systems 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 del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica. Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:

- Valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.
- Gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- Cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:

- Analisi della funzione visiva nell'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- Analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.



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

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

### Resoconto attività 2011

Nel 2011 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” e ha continuato le attività di formazione di giovani ricercatori.

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

- Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS (Finanziato dal Ministero della Salute).

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull’AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All’ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

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

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute una *Call for Proposals* 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 diversi nostri progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, di nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di Env di *clade C*, generazione di nuovi *Simian-Human Immunodeficiency Virus* (SHIV) per studi di efficacia nel modello del primate non umano e identificazione e produzione di proteina gp140 di HIV *C clade* come antigene vaccinale.

Nell'anno 2011 il Reparto Patogenesi dei retrovirus del CNAIDS ha sviluppato tre linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale AIDS:

- Utilizzo degli inibitori della proteasi di HIV-1 (PI) come microbicidi anti-HIV. Abbiamo recentemente pubblicato che i PI inibiscono l'endocitosi di HIV in cellule dendritiche (Muratori, *et al.* 2009). Questa scoperta è stata nell'ultimo anno sviluppata analizzandone il relativo meccanismo d'azione. In particolare, abbiamo approfondito la relazione fra la diminuzione della adesività cellulare indotta dai PI, l'effetto dei PI sull'espressione della integrina ICAM-1 e della metallo-proteinasi MMP-9.
  - Analisi delle conseguenze funzionali del contatto fra cellule infettate da HIV-1 e astrociti. In particolare, abbiamo analizzato la risposta di astrociti umani primari al contatto con macrofagi primari infettati da HIV-1 in termini di produzione di fattori solubili, espressione genica e sopravvivenza cellulare.
  - Infine abbiamo ulteriormente sviluppato la nostra piattaforma vaccinale basata su l'incorporazione di antigeni in *Virus-like particles* passando ad un modello di vaccini basati sull'incorporazione specifica di antigeni vaccinali in esosomi, nano vescicole di origine cellulare.
- Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, MAE e dall'AIFA).

Nel corso del 2011, al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, si è proseguito con la conduzione di due studi osservazionali prospettici (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART (ISS OBS T-002) sia asintomatici (ISS OBS T-003).

Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la 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 attivata nel 2008.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è in corso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) in donne non infettate da HIV. Attualmente si stanno svolgendo studi volti a valutare la capacità degli HIV-PI di prevenire la progressione di lesioni CIN e/o di promuoverne la regressione 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.

Nell'ambito della sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART, attivata nel 2008 in 11 centri clinici italiani, è stato completato l'arruolamento dei 160 pazienti previsti dal protocollo clinico nella seconda metà del 2011. L'analisi dei dati clinici e di laboratorio ha confermato gli effetti positivi della vaccinazione (Ensoli, *et al.* *PLoS ONE* 2010), estendendo l'osservazione ad un gruppo più ampio di soggetti (circa 100 dei 168 pazienti arruolati nello studio) e dimostrando che gli effetti positivi della vaccinazione sono ancora rilevabili a due anni dall'inizio dell'immunizzazione.

In parallelo il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in

collaborazione con Novartis: nell'ambito di questo nuovo vaccino combinato è stato recentemente approvato dalle Autorità regolatorie competenti e attivato uno studio clinico preventivo di fase I 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 comprendente tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario sudafricano in siti selezionati del Sudafrica; ii) rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP di vaccini in una azienda sudafricana e iii) conduzione di una sperimentazione terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. Nei Paesi in via di sviluppo sono stati effettuati studi epidemiologici e di *background* virologico e immunologico in soggetti africani infettati da HIV, per valutare la fattibilità di *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. In particolare, il CNAIDS sta conducendo uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) attivato nel 2010 avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in 700 individui HIV+ sudafricani, sia trattati con terapia antiretrovirale sia *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. Lo studio è stato completato in uno dei due siti clinici previsti in programma con l'arruolamento di 500 volontari, mentre il secondo sito è in fase di capacitazione. Parallelamente è stata recentemente attivata in Sudafrica la Sperimentazione clinica di fase II (ISS T-003) del vaccino italiano basato sulla proteina Tat in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART. A tale scopo, un team di personale esperto del Centro sta lavorando stabilmente *in loco* per la preparazione e conduzioni degli studi e ha effettuato diverse missioni *in loco* al fine di identificare i siti potenziali per la sperimentazione clinica e di trasferire al personale locale le procedure e le metodologie necessarie.

Il CNAIDS 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 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 2011 il Centro, sulla base della vasta esperienza acquisita nel coordinamento di progetti europei (AVIP, MUVAPRED), ha continuato la propria partecipazione al progetto europeo EUROPRISE (NoE), il cui obiettivo principale è stato quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbiciidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il CNAIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 Paesi diversi. Il CNAIDS, in particolare, partecipa al progetto in due *Workpackages* (WP) focalizzando le proprie attività:

- alla identificazione, allo sviluppo e alla validazione di un *gold standard* per il test di neutralizzazione (HIV e SIV);
- allo sviluppo, standardizzazione e validazione di saggi per il monitoraggio delle risposte cellulo-mediate (ELISPOT, determinazione intracellulare di citochine/chemochine);
- alla validazione dei metodi per il monitoraggio virologico quantitativo nella scimmia;
- allo sviluppo di reagenti e alla standardizzazione di saggi (citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, *Ab-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity* – ADCC) per identificare nel modello del primate non umano i marcatori umorali della progressione clinica dell'infezione e delle risposte umorali potenzialmente associate alla protezione;

- a studi comparativi di neutralizzazione e ADCC in plasmi di pazienti infettati con ceppi diversi di HIV-1 (ADCC Network).

Infine, il CNAIDS, è stato tra gli organizzatori di un Workshop EUROPRISE tenutosi a Strasburgo il 31/5-01/6/2011.

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

- Accordo ISS/NIH finanziato per le due controparti da ISS e 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 17/4/2003 ed è continuato nel corso del 2011.

In particolare, il nostro lavoro svolto nel 2011, ha prodotto due progetti di ricerca che sono stati finanziati nell'ambito di quest'accordo internazionale, focalizzati su: i) la generazione di nuovi antigeni vaccinali, ii) lo studio delle risposte umorali al fine di identificare potenziali correlati di protezione, iii) la generazione di anticorpi ricombinanti antivirali a scopi terapeutici utilizzando il modello del primate non umano. Nell'ambito di queste attività, nel corso del 2011: i) è iniziato lo studio del profilo delle sottoclassi di IgG in scimmie vaccinate e ii) sono state generate linee cellulari producenti anticorpi che sono stati caratterizzati sulla base delle loro attività di legame per Tat e per  $\Delta$ V2-Env e per le loro attività biologiche (neutralizzazione, ADCC). Inoltre sono state approntate metodologie molecolari per la generazione di anticorpi ricombinanti (amplificazione tramite RT-PCR, clonaggio, sequenziamento, vettori di espressione (per maggiori dettagli vedi sezione "attività programmata 2012").

- "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 *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 in siti sudafricani selezionati della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal CNAIDS.

Nel corso del 2011 sono stati finalizzati gli accordi tra le diverse componenti del progetto e sono cominciate le attività. Nel quadro della componente i) del Programma, i siti identificati sono alcuni Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. Nel quadro della prima componente l'intervento, a supporto dei piani strategici nazionale e provinciali del *Department of Health* sudafricano, è volto a rafforzare l'espansione della terapia HAART alla popolazione infettata da HIV tramite: i) supporto alle risorse umane, ii) corsi di addestramento e istruzione sul luogo di lavoro, iii) rafforzamento delle cliniche pubbliche nel territorio mediante la fornitura di apparecchiature cliniche e il rafforzamento del sistema informativo sanitario.

Nell'ambito della seconda componente 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.

I siti di intervento identificati per l'implementazione della terza componente del programma sono il *Medunsa Clinical Research Unit* (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e il *Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit* (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. In entrambi i siti, nel corso del 2011 sono continuate 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 prima componente del progetto. In particolare, in seguito alla capacitazione, nel sito di Medunsa è stato condotto uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in 500 individui HIV-positivi e, nei partecipanti di sesso femminile (circa il 70%) anche uno studio per identificare l'infezione da HPV. Lo studio osservazionale è stato effettuato in preparazione del *trial* clinico terapeutico di fase II con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 (componente 3 del progetto), che vedrà i primi arruolamenti all'inizio del 2012. Questo sito è stato recentemente qualificato per la conduzione del *trial* vaccinale. Sempre nell'ambito delle attività preliminari all'esecuzione del *trial* clinico, è in corso la capacitazione e il trasferimento della tecnologia di laboratorio necessaria alla conduzione del *trial* nel sito afferente all'Università di Walter Sisulu, il cui obiettivo attuale è la preparazione per la conduzione dello studio osservazionale. Nell'ambito della seconda componente 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.

A partire dal 2010 il CNAIDS conduce progetti di prevenzione finanziati dalla Comunità Europea, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno.

- Progetti "L'Italia in Europa: studio nazionale basato su indicatori dell'ECDC".

Una serie di progetti, finanziati dal Ministero della Salute sono iniziati nel 2010, sotto il coordinamento del CNAIDS e in collaborazione con alcune Associazioni della Consulta per la lotta contro l'AIDS.

I progetti, finanziati dal Ministero della Salute, nascono dalla necessità di far fronte all'impegno preso dal nostro Paese di presentare agli organismi internazionali i dati italiani in merito alle strategie di contenimento dell'infezione da HIV/AIDS e ai programmi di prevenzione, di assistenza, cura e di ricerca. Obiettivo di questi progetti era di condurre degli studi che rilevassero e permettessero una comparazione dei seguenti dati tra alcuni gruppi vulnerabili (uomini che fanno sesso con altri uomini, Men who have sex with men – MSM, migranti, persone che assumono sostanze d'abuso):

- percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV;
- accesso a programmi di prevenzione;
- accesso a informazioni corrette su HIV;
- percentuale di utilizzo del condom/preservativo;
- stima della prevalenza dell'infezione da HIV;
- proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV.

Questi progetti nascono per rispondere alle indicazioni dell'ECDC e dell'Assemblea Generale dell'ONU sull'AIDS (UNGASS) di armonizzare lo studio degli indicatori utili a valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione e sorveglianza attuati nei diversi Paesi europei.

- Progetto: "Associazionismo & Reti Territoriali per la Mediazione Interculturale sulla Salute (ARTEMIS)"

Il progetto, finanziato dalla Comunità Europea (Fondi FEI) e dal Ministero dell'Interno, è stato condotto dal CNAIDS dell'ISS, dall'Organizzazione Internazionale per le Migrazioni e la Struttura di riferimento per la Promozione della salute dei migranti – Regione Toscana – L'Albero della Salute, con il coordinamento del Ministero della Salute ed è terminato nel 2011.

Il progetto nasce dalla considerazione che l'accesso ai servizi socio-sanitari sia un indicatore di livello primario di integrazione dei migranti e dall'esigenza di raggiungere e sensibilizzare l'utenza straniera ad un approccio ai servizi sanitari rivolto alla tutela e prevenzione della propria salute, in un'ottica di costo/efficacia sia economica che sociale. Nell'ambito della prevenzione, particolare riguardo è stato posto all'infezione da HIV/AIDS e le coinfezioni, ovvero la tubercolosi e le malattie sessualmente trasmesse. Attraverso il progetto, si è inteso contribuire a migliorare il processo di integrazione di cittadini di Paesi terzi, costruendo un modello di intervento che possa avvicinare i cittadini stranieri ai servizi socio-sanitari, attraverso attività di informazione, orientamento e accompagnamento, per favorire la cultura della prevenzione sanitaria prima dell'effettivo bisogno terapeutico.

- Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'ECDC e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni italiane finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dal CNAIDS, in collaborazione con:
  - l'Ufficio III Servizi Sanitari, Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento, Dipartimento Amministrazione Penitenziaria, Ministero della Giustizia;
  - i siti clinici dell'Ospedale Belcolle di Viterbo, dell'Università degli Studi di Sassari, dell'Azienda Ospedaliera S. Paolo di Milano;
  - i Servizi sanitari penitenziari della ASL Genova 3, di Modena, di Viterbo;
  - i Servizi penitenziari della Regione Sardegna, della Regione Lombardia, della Regione Calabria.

Obiettivo del progetto è determinare la prevalenza dell'infezione da HIV, la presenza di infezioni da HIV recenti e i sottotipi di HIV circolanti nella popolazione detenuta negli Istituti Penitenziari di alcune Regioni (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna). Si intende, inoltre, valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati, secondo gli indicatori ECDC/UNGASS da poter estendere in altre realtà regionali, attraverso accordi con il Ministero della Giustizia, e nel pieno rispetto dell'autonomia organizzativa regionale.

Lo studio potrà essere realizzato anche attraverso l'utilizzo della base di dati, forniti dai progetti in via di attuazione presso l'ISS, relativi agli studi nazionali basati su indicatori dell'ECDC.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi occidentali. A questo proposito nel corso del 2010 sono proseguiti, nell'ambito del Programma nazionale AIDS, studi di caratterizzazione delle varianti di HIV ottenute da pazienti sudafricani e dello Swaziland a differenti stadi della malattia. In particolare, le varianti sono state caratterizzate per il sottotipo e per le caratteristiche di sequenza della loro proteina gp120 del rivestimento esterno del virione. Le caratteristiche di sequenza erano: i) lunghezza della sequenza

aminoacidica delle differenti regioni variabili e costanti della gp120; ii) presenza di siti putativi di N-glicosilazione (PNGS) in ciascuna regione; iii) carica elettrica netta, positiva e negativa di ciascuna regione. Il Reparto è coinvolto, inoltre, in attività di *capacity building* in Paesi in via di sviluppo. Ciò è di basilare importanza nei siti in Africa presso i quali si prevede di effettuare future sperimentazioni cliniche con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal MAE, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è coinvolto in attività mirate ad incrementare le capacità cliniche e di laboratorio in siti clinici in Sudafrica in preparazione ai *trial* clinici vaccinali. Inoltre, nell'ambito dello stesso progetto sopracitato, personale del Reparto è stato coinvolto, durante il 2011 alla preparazione di una sperimentazione clinica terapeutica di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV. I primi arruolamenti per la sperimentazione sono previsti per l'inizio dell'anno 2012. Le attività del Reparto in questo ambito sono state: i) messa a punto del test per gli anticorpi anti-Tat di sottotipo B e sottotipo C in collaborazione con l'Istituto S. Gallicano; ii) supporto sul campo ai centri clinici sudafricani alla raccolta di campioni da 700 pazienti HIV-positivi nell'ambito di uno studio osservazionale mirato alla valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat; iii) conduzione, sul campo, di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali; iv) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio di due siti in Sudafrica in preparazione al *trial* clinico terapeutico con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV.

Altre attività del Reparto riguardano studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate con comportamenti a rischio di infezione da HIV residenti in Italia, quali, migranti, tossicodipendenti e popolazione reclusa, allo scopo di monitorare prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV e sottotipi di HIV circolanti. In parallelo agli studi sopra descritti, il Reparto ha svolto attività di ricerca e consulenza per definire un algoritmo per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV in Italia. Nel 2012, le attività del Reparto saranno in linea con i suoi obiettivi e, in particolare, si continuerà a sostenere, con attività di *capacity building* e *training* in Sudafrica mirati alla formazione del personale locale e all'aggiornamento tecnologico nei siti designati alla conduzione di *trial* vaccinali, nell'ambito delle attività previste nel Programma finanziato dal MAE mirato a supportare le strategie del governo sudafricano per il contenimento dell'infezione da HIV. Personale del Reparto sarà presente in lunga missione *in loco* per la conduzione delle attività sopracitate e per il supporto alla conduzione del *trial* clinico terapeutico con il vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1.

Gli studi di ricerca indirizzati a chiarire i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV in Africa continueranno coinvolgendo un sito in Sudafrica nella provincia del Gauteng. Altri siti in Camerun sono stati coinvolti nella speranza di ricevere finanziamenti che possano supportare le ricerche anche in questo Paese.

Il Reparto continuerà e allargherà i suoi studi per monitorare l'infezione da HIV in popolazioni con comportamento a rischio di infezione da HIV in Italia e, infine, continuerà ad essere punto di riferimento per le problematiche legate alla diagnosi di laboratorio infezione da HIV in Italia.

## **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. 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 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 immunizzazione 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 dedica essenzialmente allo studio degli effetti patogenetici delle proteine regolatorie di HIV, in particolare Nef. Inoltre, il Reparto sta sviluppando ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali. Queste strategie sono basate sull'uso di particelle lentivirali "vuote" capaci di colpire target cellulari specifici e in grado di incorporare alti livelli di proteine esogene come prodotto di fusione con un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli nelle particelle lentivirali. Il sistema verrà applicato anche all'uso di esosomi come veicoli terapeutici e vaccinali.

### **Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani**

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con *Simian Immunodeficiency Virus* (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 antigeni (gp140) e SHIV di *clade* C e alla loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro*. Il Reparto ha continuato una serie di studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti per interventi di immunoprofilassi/antimicrobici basati sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti *in vitro* da linee cellulari di origine B derivate da scimmie immunizzate. Nel campo della patogenesi il lavoro si è focalizzato all'identificazione dello stato ed espressione del genoma virale nel tratto genitale maschile di scimmie (collaborazione con Università Sapienza e ISS).



Nel corso del 2011, il Reparto ha continuato la propria partecipazione a progetti europei (EUROPRISE) con un particolare coinvolgimento in diversi network (“ADCC Network” e “SIV/NEUT Network”) miranti alla standardizzazione di metodiche e generazione di reagenti necessari per lo studio delle risposte umorali in scimmie/pazienti infettati. Questi studi riportati nel piano triennale 2012-2014, sono stati oggetto di progetti scientifici finanziati (Progetto Nazionale AIDS, Italy/USA, Progetto Europeo EUROPRISE).

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 2011, il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti del corso biennale di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa nella gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico.

Le attività svolte dal Reparto nel corso del 2011 hanno prodotto tre pubblicazioni su giornali *peer reviewed*.

### **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:

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

## CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

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

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati regionali alla Salute e delle ASL.

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, *Regional Office for Europe* – EURO e *headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, Agenzia europea per i medicinali – EMA, ECDC).

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

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'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.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2011 ne risultano attive nel Centro 179 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2011 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. Nel 2011 il Centro ha effettuato 811 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 2011

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2011 diviso in strutture:

### – *Direzione*

Presso le segreterie di Direzione si sono svolte le attività amministrative a supporto della gestione del Centro, in particolare con riferimento alla stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2011 risultano attive 179 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2011 sono state effettuate circa 811 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 2011 264 pubblicazioni già registrate) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

La Direzione 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 2011 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. La Direzione, inoltre, partecipa attivamente al mantenimento del sito web Epicentro, con aggiornamenti settimanali, rivolto agli operatori sanitari. Nel 2011 sono stati pubblicati 46 numeri. Il sito Epicentro ha registrato circa 8.200 accessi al giorno.

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 dell'ECDC.

### – *Unità di Formazione e comunicazione*

È continuata l'interfaccia con l'URE per la programmazione annuale delle attività di formazione del Centro. Messo a regime il sistema di sorveglianza PASSI d'Argento. Svolto il Master biennale di II livello in Epidemiologia applicata in collaborazione con le

Università di Cagliari e di Sassari. Svolto il workshop finale del percorso formativo/autoformativo per la promozione di competenze per la realizzazione dei progetti di prevenzione regionali.

Realizzate le iniziative di comunicazione e attuato il piano formativo del progetto PinC (evento di lancio 7 aprile 2011). Programmata per giugno 2012 la seconda manifestazione nazionale di Guadagnare Salute in Veneto. Svolta la collaborazione con il progetto CCM Scuola e Salute Regione Piemonte. Continuata l'attività di redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come inserto del mensile Notiziario ISS e la redazione scientifica del sito Epicentro per il quale è stata realizzata una riorganizzazione.

– *Gruppo di lavoro Sistema di sorveglianza PASSI*

Le linee direttrici lungo le quali di è sviluppato l'anno di attività 2011 sono state:

- Sistematizzazione

Impostare il lavoro collettivo secondo uno schema logico in linea con la complessità del programma che contempla: l'interazione tra sistema informativo, network, formazione e comunicazione; la necessità di disporre di un nucleo solido di programmazione e rendicontazione condiviso a tutti i livelli (staff centrale, gruppo di esperti, coordinamento nazionale); incontri trimestrali nella forma di workshop tematici accreditati con i referenti della sorveglianza dislocati sul territorio; descrizione e valutazione del sistema tramite apposito Audit conoscitivo.

- Stabilizzazione

Visite/attività *ad hoc* di supporto (a carattere formativo, metodologico, ecc.) in vari ambiti per Regioni con performance sotto media.

- Miglioramento/incremento di: i) qualità della rilevazione e dei dati: effettuazione di analisi particolari (ritardi nel caricamento, ecc.) e feedback alle Regioni sull'andamento della rilevazione dati; ii) efficienza: maggiore definizione nell'assegnazione di incarichi, tempistiche e scadenze; iii) utilizzo dei risultati: collaborazione con altri gruppi di lavoro (si vedano le esperienze maturate con l'Osservatorio Nazionale Screening – ONS per gli screening e con IGEA per il diabete); pagine web costruite con modalità iterativa (pubblicazione online del report nazionale "spacchettato" in sezioni con approfondimenti, integrazioni di dati e focus); comunicazione a livello locale, anche in funzione di occasioni opportune (Giornate di salute, ecc.); comunicazione con comunità scientifica e gruppi professionali; adattamento a esigenze locali (sviluppo del CometeS nella Regione Abruzzo).

– *Registro nazionale Procreazione Medicalmente Assistita*

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati. 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 2009.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma), attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal Prof. Karl Nygren, ex chairman dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il Registro europeo della PMA. Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2010. Riunione con esperti nazionali sulla tematica dell'infertilità maschile. Avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:

- Strategie sinergiche per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nei pazienti oncologici: approccio integrato tra medicina della riproduzione e istituzioni;
- Criticità e risultati della coltura *in vitro* fino allo stadio di blastocisti in Italia;
- Progetto Salute e benessere dei giovani.

– *Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti*

Nel corso del 2011 il Reparto ha svolto varie attività di ricerca che vengono raggruppate nei seguenti quattro settori:

- Alcol

L'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA), sede ufficiale del Centro della WHO per la Promozione della Salute e la Ricerca sull'Alcol e Problematiche Alcolcorrelate, ha realizzato come leader o in partnership con ricercatori e istituzioni nazionali, europee e internazionali numerose attività di ricerca, prevenzione e promozione della salute inerenti la programmazione e le politiche socio-sanitarie mirate al contrasto del consumo rischioso e dannoso di alcol.

Come da mandato svolto da numerosi anni sono stati aggiornati i dati sull'alcol in Italia e raffrontati con quelli di altri Paesi soprattutto dell'UE (progetti MIA-PNAS, AMPHORA, ecc.). La collaborazione con esperti del settore e la presenza in commissioni e gruppi di lavoro *ad hoc* sia nazionali che europei ha reso possibile il proseguimento di strategie mirate e comuni riportate in report ufficiali e nelle Relazioni al Parlamento del Ministro della Salute e in quello della Presidenza del Consiglio sulle Tossicodipendenze anche in funzione della nomina formale nella Consulta Nazionale sulle Dipendenze.

In attuazione della legge 125/2001 sono state realizzate nel mese di aprile, dedicato alla prevenzione alcologica, iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo dannoso e rischioso dell'alcol quali il consueto convegno annuale *Alcohol Prevention Day*, la diffusione del materiale informativo a cura del Centro Servizi e Documentazione Alcol (CSDA) e l'aggiornamento costante della pagina web dedicata a tale tematica ([www.epicentro.iss.it/alcol](http://www.epicentro.iss.it/alcol)).

È proseguita con il finanziamento del Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, 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 (corsi di identificazione precoce e intervento breve – IPIB) e si è dato l'avvio al progetto “Elementare ma non troppo”, in collaborazione con la Presidenza del Consiglio dei Ministri e il MOIGE (associazione Onlus Genitori), che prevede la massima diffusione delle informazioni di prevenzione nelle scuole elementari del danno provocato dall'uso di alcol, cannabis e sostanze psicoattive. L'ONA ha realizzato, inoltre, sia come project leader che come partner principale o associato, numerose altre attività e progetti di ricerca specifici finanziati dal Ministero della Salute e dal VII Programma Quadro Ricerca della Comunità Europea (AMPHORA, ODHIN) e ha anche curato i report epidemiologici formali per la CE nell'ambito del CNAPA, per la WHO di Ginevra e di Copenhagen e per la Relazione al Parlamento del Ministro della Salute resa ai sensi della Legge 125/2001 (MIA-PNAS).

- 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 dei progetti: ERA-AGE2 (*European Research Area in Ageing*) e *FUTURAGE: a Roadmap for Ageing Research*. È stata definita la *Road Map for Ageing Research* europea, in collaborazione con l'*Ageing Research Forum* e lo *Scientist Council di Futurage*, di cui si è membri ufficiali.

Nel corso dell'anno sono stati anche diffusi a livello europeo i risultati del progetto coordinato dall'ONA e finanziato nell'ambito del *Public Health Programme VINTAGE: Good health into older age*. Tutti i report e i prodotti sono stati resi di pubblico dominio alla pagina [www.epicentro.iss.it/vintage](http://www.epicentro.iss.it/vintage).

Le basi di dati dei progetti IPREA (*Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease*) e ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*), hanno continuato ad essere un valido strumento per le pubblicazioni scientifiche, sebbene i due progetti siano terminati.

- Indicatori di salute  
Sono stati svolti i protocolli e le attività previste nei progetti SIVeAS (Sistema Nazionale di verifica e controllo dell'assistenza sanitaria) e riguardanti gli "Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie" e la "Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei", e si sono concluse le attività del progetto europeo: "*Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring*".
- Determinanti ambientali  
È stato implementato il Sistema Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) che rende disponibile una base di dati di supporto informativo ad attività istituzionali previste dalla normativa europea. In tale ambito, è stato effettuato quanto segue: analisi della casistica esposta nel 2008 e presentazione delle osservazioni effettuate; revisione e classificazione della casistica esposta nel 2009; acquisizione e revisione della casistica del 2010.
- *Reperto Epidemiologia clinica e linee guida*  
Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:
  - Epatiti  
Storia naturale dell'epatite C. Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione; Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia); Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT; epidemiologia dell'epatite C dopo il raggiungimento della sicurezza delle donazioni di sangue (dati SEIEVA 2003-2010).
  - Malattia metabolica  
Progetto CAMELIA1 (*cardiovascular risks, 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 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.
  - Studi su aspetti etici della ricerca  
Studio CTNS sulle implicazioni etiche della comunicazione di chiusura di una sperimentazione clinica ai soggetti partecipanti.
- *Reperto Salute mentale*  
La maggior parte delle attività si sono svolte nell'ambito dei seguenti progetti:
  - 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 “Il monitoraggio della qualità dell’assistenza in RSA: validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema”;
  - 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;
  - 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 epilessia resistente al trattamento farmacologico.
- *Ufficio di Statistica (UdS)*  
Si occupa di:
- Mortalità, sorveglianze  
Analizzati i dati di mortalità italiani più recenti (2008), con produzione del report annuale. Progetto TRIPLE S (*Syndromic Surveillance Survey*), dove l’UdS è leader del WP *Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*, attraverso due appositi questionari, acquisite e analizzate dettagliate informazioni relative a trentadue sistemi di sorveglianza sindromica nei Paesi membri; contribuito a: coordinamento dell’intero Progetto, contenuti del sito web e stesura di linee guida.
  - Progetto ERA (mortalità e ricoveri evitabili)  
Sospeso dopo otto anni per mancanza di fondi.
  - Ambiente e Salute  
Proseguite le attività di descrizione del profilo di salute dei residente in siti inquinati (Progetto CCM: Sorveglianza epidemiologica di popolazioni residenti in siti inquinati, l’UdS è UO) o caratterizzati da peculiari esposizioni (es. centrali nucleari) attraverso l’analisi di mortalità e ricoveri ospedalieri. Avviata una collaborazione con la Regione Sardegna sui siti militari.
  - Indagini sullo Stato di Salute  
L’UdS, componente del *Reference Center* della *EU Joint Action Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey)* ha svolto attività di formazione, preparazione dei manuali, nonché consulenze su *data protection* e *informed consent*.
  - Fenomeno suicidario  
Proseguiti gli studi basati su dati correnti.
  - Tumori  
Progetto Integrato Oncologia “Interventi Riabilitativi in Oncologia” (l’UdS è UO): concluso lo studio sui percorsi ospedalieri dei pazienti oncologici lungo sopravvivenuti attraverso l’analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO); studiati tumori rari attraverso l’analisi delle cause di morte multiple.
  - Progetti PASSI e PASSI d’Argento  
Iniziata attività rispettivamente di coordinamento e collaborazione.
  - Progetto EURHOBOP (*EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*)

- Proseguita l'attività di coordinamento del WP2 (*dissemination*).
- Protesi di anca e ginocchio  
Proseguite attività di sorveglianza dell'efficacia e valutazione dell'esito degli interventi.
  - Svolta l'attività istituzionale in ambito SISTAN, di coordinamento della produzione statistica dell'ISS, con particolare riferimento ai 22 lavori statistici dell'ISS inseriti nel Programma Statistico Nazionale.
  - Svolte analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di Sanità Pubblica rivolti da soggetti istituzionali (quali Ministero della Salute, Parlamento, Regioni)
  - Relazione sullo Stato Sanitario del Paese (RSSP): redatti i capitoli relativi a: mortalità, impatto delle malattie, suicidi, malattie muscolo scheletriche.
- *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*  
Si occupa dell'Epidemiologia e della prevenzione delle malattie cerebro cardiovascolari
- Sorveglianza: Health Examination Survey  
Realizzazione del manuale delle operazioni nazionale e internazionale; esame del campione di popolazione in quattro Regioni; valutazione dei consumi alimentari; valutazione del consumo medio giornaliero di sodio, potassio e iodio; descrizione della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e prevalenza delle malattie cardiocerebrovascolari. Registri: coordinamento delle attività del Registro nazionale di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari con lettura centralizzata degli ECG, realizzazione del software per l'appaiamento dei dati di mortalità e dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti e validazione degli stessi.
  - Ricerca eziologica  
Selezione e armonizzazione dei dati per la metanalisi dello studio internazionale ERFC sull'associazione di lipidi, fattori infiammatori, trigliceridi, diabete con le malattie cardiovascolari e mortalità non cardiovascolare; valutazione del ruolo della sindrome metabolica nella predizione del rischio cardiovascolare nella coorte MORGAM; analisi per la valutazione dell'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e tumori.
  - Formazione  
Sono stati formati MMG secondo il piano nazionale di formazione sull'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e prevenzione secondaria dell'ictus. È stata realizzata la traduzione italiana del volume "Le strategie della medicina preventiva" di G. Rose, integrata con inserimenti e aggiornamenti sulla ricerca epidemiologica Italiana
  - Banca biologica  
È stato realizzato il software per l'archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici degli studi longitudinali; sono state determinate creatininemia e glicemia nella coorte MATISS; collaborazione al Progetto ISS-HIBP.  
I dati raccolti sono a disposizione sul sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) e <http://cuore-iss.cineca.it>.  
Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
  - Programma PROGRESSI  
Sono proseguite le attività routinarie e le sperimentazioni previste nel progetto. Il sito web dedicato al Progetto è stato aggiornato con nuovi risultati e documenti relativi alle attività svolte e messo a disposizione del Ministero della Salute per la diffusione dei risultati del SiVeAS.
  - Studio OBSERVANT  
Sono proseguite le attività dello studio relativamente al reclutamento Centri, raccolta dati, data management, coinvolgimento delle autorità regionali, *survey* sulle



caratteristiche strutturali dei Centri coinvolti. Sono state avviate le prime procedure per il monitoraggio clinico delle strutture sanitarie partecipanti. Sono stati analizzati i primi dati raccolti e i risultati sono in pubblicazione su una rivista scientifica internazionale (*Int. J. of Cardiology*).

Studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome: sono state completate le attività di analisi dati ed è stato pubblicato il rapporto finale come supplemento del GIC.

- PNE e PNE2

Sono proseguite le attività di collaborazione previste con la produzione degli indicatori per l'anno 2009 e la sperimentazione di nuove metodologie statistiche per il miglioramento delle stime (modelli gerarchici).

- “TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients”.

Sono state avviate le prime attività relative al progetto vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.

- Collaborazioni nazionali

La collaborazione con IACPR-GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e preventiva) per la conduzione di studi sulla gestione dei pazienti nel post-infarto ha permesso la stesura e pubblicazione di articoli scientifici. Proseguono le attività con ulteriori analisi relativi ai trattamenti riabilitativi nei pazienti infartuati.

- Formazione

È stato organizzato il corso annuale sulla valutazione d'esito “Valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari: dai *Clinical Trial* agli studi osservazionali” e consolidata la collaborazione con l'Ufficio di Statistica per la organizzazione e conduzione di un corso di formazione sui *package* statistici.

- *Reparto di Farmacoepidemiologia*

Sono state condotte attività sulla farmaco-utilizzazione con analisi sia nazionali (Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci, 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.

È proseguita l'attività di implementazione del programma di gestione integrata del diabete (progetto IGEA) con la revisione della linea guida sui requisiti clinico organizzativi per la gestione integrata del diabete tipo 2.

Attraverso il sistema di sorveglianza attiva sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria è stata effettuata la valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale (pandemica) nella popolazione pediatrica.

È stata riorganizzata l'attività di vigilanza sulle sospette reazioni avverse associate all'uso di prodotti della medicina naturale avviando un Sistema nazionale di sorveglianza.

È stato condotto uno studio eziologico formale multicentrico (con circa 150 centri in sette Regioni italiane) per valutare la possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale stagionale (2010-2011) 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.

Sono state sviluppate diverse attività nel settore delle malattie neurologiche con particolare riguardo alle demenze. In particolare sono state avviate le attività relative al progetto ALCOVE (*ALzheimer COoperative Valuation in Europe*) e quelle relative alla

definizione dei percorsi diagnostico, terapeutici e assistenziali delle persone affette da demenza.

Il Reparto ha organizzato quattro corsi di formazione e sei seminari in ISS; il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 50 corsi e seminari.

– *Reparto di Epidemiologia genetica*

È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli (RNG) con la relativa Banca Biologica. Sono stati pubblicati su riviste internazionali quattro studi sulla salute mentale ed è terminato l'arruolamento di circa 1.300 gemelli per uno studio sui disordini dello spettro autistico. Si è conclusa l'analisi dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi. È continuato lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita (MUBICOS). Sono stati pubblicati su *Pediatrics* 2 studi sull'ereditabilità delle abitudini al sonno e dell'accrescimento neonatale.

È continuata la collaborazione con BCN per il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti ed è stato istituito il Registro Italiano Fibrosi Cistica in collaborazione con il CNMR dell'ISS. Il Reparto si è occupato della parte epidemiologica e ha definito la parte etico-legale dei flussi informativi.

Sono state prodotte tutte le procedure operative per la gestione della raccolta, del processamento e dello stoccaggio dei campioni biologici e per la gestione degli arruolamenti e la registrazione dei campioni tramite web della coorte di 2.000 neonati Piccoli+. È attiva una linea di ricerca relativa agli aspetti di privacy e di etica della ricerca scientifica.

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

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

- Sorveglianza di popolazione

Coordinamento del progetto “Sovrappeso e obesità nei bambini: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE”.

- Nascita

- svolgimento della fase conclusiva del progetto “Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi”; Conduzione dell'indagine di follow-up a 12 mesi dal parto; Analisi dei dati relativi alla prima indagine effettuata al momento del parto e ai successivi follow-up a tre, sei e 12 mesi dal parto e conduzione della seconda indagine prevista dal protocollo su una nuova coorte di partorienti, per valutare le variazioni ottenute negli indicatori del percorso nascita in seguito agli interventi effettuati;
- conclusione del progetto “Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine” realizzato in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia (SIN);
- conclusione della stesura della Linea guida sul Taglio cesareo;
- 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”;
- partecipazione al Comitato Percorso nascita nazionale istituito dal Ministero della Salute nell'ambito dell'implementazione delle azioni previste dalle “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”;

- Salute riproduttiva

- Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza in Italia per la raccolta dati del 2009-2010 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;

- avvio delle attività della UO all'interno del progetto "Prevenzione IVG donne straniere"; 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";
  - diffusione dei risultati del progetto "Studio delle cause di mortalità e morbilità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna";
  - collaborazione alla stesura della Linea Guida sul taglio cesareo.
- Salute donne immigrate  
Diffusione dei risultati dell'indagine "Percorso nascita tra le donne immigrate" e del progetto "Sperimentazione di un intervento di assistenza domiciliare post-partum per le donne immigrate".
  - Collaborazione Studio HPV  
Diffusione dei risultati 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 carcinoma della cervice, studio di prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni, valutazione della offerta del vaccino contro l'HPV a donne 18-26 anni).
  - Progetti europei  
Partecipazione ai progetti "The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union" e "European Childhood Obesity Surveillance Initiative".
- *Reparto Epidemiologia dei tumori*  
Studio EURO CARE sulla sopravvivenza per tumore in Europa. È stata completata la raccolta di dati (EURO CARE-5) relativi a pazienti diagnosticati fino al 2007, l'applicazione delle procedure di controllo di qualità dei dati e sono iniziate le analisi statistiche di base e di dettaglio. Tale attività costituisce anche la componente europea per lo studio CONCORD sulla sopravvivenza per tumore nei cinque continenti. Sono stati completati i progetti ACC-RETE di ACC e PIO – *Survivors*. È proseguita l'attività inerente al progetto di sorveglianza epidemiologica dei tumori nei militari impegnati in Bosnia e Kosovo con l'avvio degli studi epidemiologici retrospettivi di coorte sulla mortalità e l'incidenza di tumori. È infine proseguita l'attività di collaborazione allo studio internazionale INTERPHONE, con la pubblicazione dei risultati principali dello studio, e al progetto SETIL, con lo studio sull'esposizione a benzene dei casi e dei controlli identificati. Sono infine iniziate le attività di ricerca relative al progetto internazionale *TransExpo*.
  - *Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*  
Le attività svolte hanno incluso le seguenti aree:
    - coordinamento di sistemi italiani di sorveglianza speciale e sperimentale, delle attività di sorveglianza epidemiologica integrata dell'influenza, della sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso e partecipazione a reti di sorveglianza europee con invio dei dati nazionali al Centro europeo ECDC;
    - 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 *Global Health Security Action Group - Early Alerting and Reporting* (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 (valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, copertura vaccinale per HPV, studio Valore, progetto europeo

- HProImmune) e costruzione di un modello di raccolta delle coperture vaccinali (progetto EVACO);
- studi epidemiologici con particolare riguardo alle sindromi influenzali (efficacia del vaccino, eccesso di mortalità stagionale) e alla valutazione della sicurezza ed efficacia della vaccino pandemico in donne gravide;
  - partecipazione a progetti europei per valutare i comportamenti in caso di pandemia influenzale (FLUMODCONT) e l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione (Fluresp);
  - sviluppo di modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione (malattie infettive in ambito ospedaliero, morbillo, introduzione nuovi vaccini) ed elaborazione di una metodologia per stimare l'impatto delle malattie infettive nella UE (progetto europeo BoCD);
  - attività per la salute di popolazioni immigrate: sorveglianza sindromica nei centri di prima accoglienza, valutazione dello spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART e promozione dell'accesso alle vaccinazioni (PROMOVAX);
  - coordinamento della rete di esperti in vaccinologia di 29 Paesi europei (VENICE 2) e della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani (EPISOUTH);
  - attività di formazione, tra cui docenze universitarie e in corsi internazionali, corsi di formazione per gli operatori sanitari e dell'SSN, sito di addestramento nell'ambito del programma europeo EPIET e di tirocinio a livello nazionale;
  - contributi tecnici alla stesura di piani, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte delle ASL e a 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*

Tra i progetti vi sono:

- Storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune.
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 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.LIA 1 (*Cardiovascular risks, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease*). Studio di un campione casuale di giovani e adulti (circa 5.000) tra i 18 e i 75 anni, dei comuni di Cittanova (RC) e Abiategrasso.

*Studi su aspetti etici della ricerca*

- Studi di applicabilità della normativa italiana alla protezione di dati personali per uso scientifico.

*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 e 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.

- Linee guida
  - Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto (pubblicata).
  - Taglio cesareo: le indicazioni (pubblicata).
  - Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico (pubblicata).
  - Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson (elaborazione delle strategie di ricerca, prima selezione della letteratura ed estrazione dei dati).
  - Il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica nell'adulto (elaborazione delle strategie di ricerca, selezione della letteratura ed estrazione dei dati).
- Consensus conference
  - I disturbi specifici dell'apprendimento (pubblicata).

Sempre nell'ambito delle attività del Sistema Nazionale per le Linee Guida sono stati stipulati accordi di collaborazione finalizzati alla produzione di Linee Guida e documenti basati sull'evidenza scientifica 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);
- Associazione Italiana Parkinsoniani (AIP);
- Società Italiana di Nefrologia (SIN).

*Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- 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 su esposizione a potenziali oncogeni ambientali.

### *Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono:

- 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*

Le attività in corso sono:

- 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](http://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 on line.
- 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 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. Gestione della banca dei campioni biologici del CNESPS, inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e nel BBMRI e nel nodo italiano del BBMRI.

Le attività sono:

- 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, per causa specifica e per eventi cardio-cerebrovascolari non fatali; la banca dati, composta da 54.712 individui arruolati tra il 1983 e il 2012 (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 di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, *angina pectoris*, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, ischemia transitoria (*Transient Ischemic Attack*, TIA) e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, malattia renale cronica; 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; stimare l'associazione dei fattori di rischio cardiovascolare con i tumori; iii) stimare attraverso studi prospettici o caso-controllo annidati nella coorte, con 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. Attraverso l'utilizzo della banca dati del Progetto CUORE e la realizzazione di funzioni di rischio, specifiche per età e sesso, appropriate per la popolazione italiana vengono aggiornate le carte del rischio e il punteggio individuale per la predizione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in uomini e donne, non diabetici e diabetici; questi strumenti sono applicati nella pratica clinica per la stratificazione del rischio a dieci anni.
- 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 internazionali (MONICA-WHO ed ESC/ACC) per la costruzione dei valori predittivi positivi al fine di stimare 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, schede di dimissione ospedaliera studi longitudinali, registri di popolazione, 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, cotininemia, 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'Istituto nazionale di statistica (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 trasfusioneisti 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, inclusivo 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 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. L'attività di formazione comprende anche l'addestramento di personale dei distretti di prevenzione e di alcune aziende sanitarie coinvolte nella HES, per l'esecuzione di misure e di esami da condurre nella popolazione generale adulta per la valutazione dello stato di salute, seguendo metodologie standardizzate da impiegare negli studi epidemiologici.
- 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 della assunzione di sale, 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 l'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 (EUROCISS, 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 sui trend di mortalità per malattie cardiocerebrovascolari nei diversi Paesi europei e valutare l'impatto sulla mortalità coronarica di scenari futuri in relazione a diverse opzioni di politica sanitaria (IMPACT-EURO HEART II); partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM, BIOMARCARE 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, *High Density Lipoprotein* – HDL, trigliceridemia, *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 trend 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 (*European Society of Cardiology*, ESC), alla definizione dei programmi di prevenzione nei Paesi in via di sviluppo (WHO). Fa parte della *Joint Action* per la HES 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 disglycemia e della emoglobina glicata nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'ambito dell'accordo Italia-USA dell'ISS.

*Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari:*

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 a:

- Creare, gestire e valutare Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari.
- Coordinare il 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; sperimentare nuove metodologie statistiche di analisi dati per il miglioramento delle stime; implementare e gestire un sito web dedicato per la diffusione dei risultati.
- Coordinare lo 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 nella Cardiocirurgie distribuite sull'intero territorio nazionale. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (*Aortic Valve Replacement* – AVR, *Transcatheter Aortic Valve Implantation* – 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.
- Coordinamento dello studio *TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis* per valutare l'efficacia del nuovo trattamento terapeutico TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei pazienti con stenosi aortica sintomatica severa (SASS) ad alto rischio pre-operatorio. Il progetto nasce come *spin off* del più ampio Progetto OBSERVANT ed è finanziato dal Ministero della Salute in quanto vincitore del Bando di Ricerca Finalizzata – Giovani Ricercatori 2009.
- Collaborazione allo studio “Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement”, coordinato dalla Regione Emilia Romagna, per la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR.

- Collaborazione con la Società scientifica Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa - *Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology* (GICR-IACPR) per studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- 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).
- 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.
- Collaborazione al "Laboratorio dei Sistemi di Babele" per l'integrazione di fonti di dati correnti in progetti di sorveglianza sanitaria. Il laboratorio prevede di creare una struttura che raccolga e metta a disposizione di coloro che stanno progettando e costruendo sistemi di monitoraggio epidemiologico basati su archivi sanitari elettronici correnti, gli opportuni algoritmi derivanti dalle esperienze già maturate.

#### *Competenze sviluppate*

Esperienza specifica nella 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; 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 per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale; esperienze specifiche nella progettazione, conduzione, formazione del personale, controlli di qualità per la HES; esperienza specifica è stata sviluppata per la costruzione dei consensi informati per le indagini di popolazione generale adulta e la conservazione dei campioni biologici; 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 l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella costruzione di banche dati, controlli di qualità, elaborazione e analisi di dati; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, della prevenzione secondaria dell'ictus e della 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*; esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi osservazionali multicentrici, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita attraverso l'analisi dei dati amministrativi; esperienza specifica nelle procedure di *record linkage* interni alla stessa fonte e tra fonti di dati diversi; esperienza specifica nell'uso delle metodologie statistiche di *risk/propensity adjustment* per la stima di indicatori di esito; esperienza nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; esperienza nella sperimentazione e nella valutazione di

applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito; esperienza specifica nella costruzione di consensi informati per studi osservazionali prospettici e nella richiesta di approvazione da parte dei comitati etici delle strutture ospedaliere; 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*

- Le attività in corso sono le seguenti:
- 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.
- 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 HES attraverso la HES.
- 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 standardizzati, 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, creatinemia).
- 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.
- 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 del 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 del sito web dedicato per la diffusione dei risultati <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx>.
- Conduzione di studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- 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/propensity adjustment* per ciascun indicatore considerato.
- Costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti.
- 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.
- Formazione di operatori dell'SSN sulla valutazione comparativa degli esiti, sull'utilizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull'uso dei *package* statistici.
- Avvio delle attività preliminari relative al progetto “*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*” vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.

#### *Principali risultati/ricadute*

Tra i principali risultati:

- Stima di funzioni di rischio per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare (CCV) nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione.
- Carta del rischio e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare globale assoluto.
- Stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del rischio a livello favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso studi longitudinali di popolazione.
- 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 disponibile sul sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) e scaricabile gratuitamente; 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> per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso gli MMG.
- Gestione del sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), con la disponibilità dei dati raccolti per Regione, per macroarea geografica e per l'intero territorio 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 specifica per età e sesso, nella popolazione anziana e per le donne in menopausa.
- Software per l'appaiamento di file di mortalità, dimissioni ospedaliere, identificazione degli eventi correnti, applicazione dei valori predittivi positivi e calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari.
- Manuale italiano delle operazioni per la conduzione di HES, realizzato in collaborazione con gli altri paesi dell'UE.
- Gestione e disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica.
- Software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici.
- 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 Servizi Sanitari Regionali (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.
- Stima di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti.
- Sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio By-pass aorto coronarico (BPAC).
- Sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS.
- Sito <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
- 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.
- Sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.
- Costruzione di una *repository* dove trovare (con un formato di documentazione standardizzato tale da permetterne la riproducibilità) algoritmi per il monitoraggio epidemiologico basato su archivi sanitari elettronici correnti e la letteratura di validazione ad essi relativa.

## 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 CE, del Centro europeo 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 CNE.

#### *Competenze sviluppate*

Tra le 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*

Tra le attività e i progetti nazionali:

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
  - legionellosi;
  - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
  - rosolia in gravidanza e rosolia congenita.
- Coordinamento delle sorveglianze speciali:
  - morbillo;
  - malattie trasmesse da vettori (*West Nile virus*, *Chikungunya* e *Dengue* nell'uomo).
- Coordinamento del sistema informativo sperimentale per la resistenza agli antibiotici (AR-ISS) e dei network di laboratori di microbiologia per la rilevazione e monitoraggio della resistenza agli antibiotici e di nuove allerte microbiologiche (MICRONET).
- Coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della influenza:
  - sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali - INFLUNET;
  - sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata;
  - sorveglianza speciale delle ospedalizzazioni, delle forme gravi e complicate e dei decessi;
  - valutazione dell'eccesso di mortalità stagionale attribuibile all'influenza e alle sue complicanze;
  - 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.

- Sistema di sorveglianza sindromica per gli immigrati avviata nei centri di prima accoglienza a seguito della crisi del 2011 dei Paesi del Mediterraneo.
- Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in sei Regioni italiane.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es.: legionellosi, *Chikungunya* e micobatteriosi atipica).
- Sviluppo di una Rete e di 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*).
- Raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali che possano facilitare/interferire con il nuovo Regolamento Sanitario Internazionale-IHR-2005.
- 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.
- Indagine conoscitiva sugli aspetti comunicativi e organizzativi delle campagne regionali di vaccinazione per HPV e sui motivi di mancata vaccinazione per produrre un documento tecnico e un pacchetto formativo sulla conduzione di campagne vaccinali per HPV (Studio VALORE).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.
- Applicazione della matrice dei contatti per lo studio della diffusione delle malattie infettive in ambito ospedaliero.
- Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e valutazione delle diverse misure di controllo adottabili.
- Valutazione dell'efficacia in Italia del vaccino antinfluenzale 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*).
- Valutazione della sicurezza e degli effetti a lungo termine del vaccino influenzale pandemico in una coorte di gravide vaccinate nel II e III trimestre attraverso l'utilizzo dei dati (*record linkage*) di alcuni flussi correnti delle Regioni (Studio EVIS).
- Partecipazione ad uno studio pilota sugli eventi avversi comuni dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (SVEVAYOUNG 2011-2012).
- Partecipazione ad un progetto multicentrico per valutare lo spettro clinico dell'HIV e aderenza, efficacia e tollerabilità della terapia HAART tra gli immigrati in Italia.
- 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 popolazione italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

#### *Attività e progetti internazionali*

Tra le attività e i progetti internazionali:

- Coordinamento della Rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani (progetto europeo EPISOUTH).
- Coordinamento della rete di esperti in vaccinologia in 29 Paesi europei per scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei (progetto europeo VENICE 2).



- Costruzione di un modello di raccolta dati di coperture vaccinali nazionali a livello europeo (progetto EVACO).
- Coordinamento di un'indagine in quattro Paesi europei per la raccolta di informazioni sui comportamenti utili 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 (progetto europeo PROMOVAX).
- Partecipazione ad un progetto europeo per lo sviluppo di una metodologia standard per la valutazione dell'efficacia dei vaccini e delle stime di costo-efficacia dei programmi vaccinali da adottare per l'introduzione di nuovi vaccini nei paesi UE (progetto europeo VPD).
- Partecipazione ad un progetto europeo per definire piani di lavoro e linee guida per l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (progetto europeo Fluersp).
- Partecipazione ad un progetto europeo per stimare la copertura vaccinale fra gli operatori sanitari in Europa, indagare gli ostacoli alla vaccinazione, e individuare le migliori pratiche per migliorare l'adesione alle vaccinazioni in questa categoria (progetto europeo HProImmune).
- Partecipazione ad un progetto europeo per l'elaborazione di una metodologia per stimare l'impatto delle malattie infettive nell'UE e nei Paesi dello Spazio Economico Europeo / *European Free Trade Association* (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) teso a rafforzare la preparazione e la risposta a minacce terroristiche (biologiche, chimiche e radio-nucleari, CBRN) attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta rapido.
- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *WHO Informal Network for Mathematical Modelling for Pandemic Influenza H1N1 2009* coordinato dalla WHO per valutare l'impatto della pandemia influenzale del 2009 e 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 dal Centro europeo 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 al Centro europeo ECDC per la produzione del Rapporto Annuale Epidemiologico.

#### *Attività di formazione*

- Docenze in igiene, sanità pubblica e epidemiologia e statistica per l'Università Tor Vergata e Sapienza di Roma e partecipazione a sedute di laurea in diverse 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.
- Partecipazione in qualità di esperti a corsi organizzati dalle Università, dall'ECDC, dalle Regioni e dalle ASL.

- Sede di selezione e addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in epidemiologia di campo (*The European Programme for Intervention Epidemiology Training EPIET*).
- Sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento, sia nazionali che internazionali.

#### *Contributi tecnico-scientifici*

Il Reparto Epidemiologia delle malattie infettive fornisce regolarmente contributi tecnico-scientifici nell'ambito della epidemiologia delle malattie infettive. In particolare fornisce:

- contributi tecnici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione, Piano Nazionale Vaccini, Piano Nazionale per l'Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, Relazione sullo stato sanitario del Paese, rapporti, circolari, linee guida e piani strategici a livello nazionale e risposte a interrogazioni parlamentari.
- Contributi e risposte a richiesta di pareri su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per le Regioni e le Autorità sanitarie locali.
- contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive per il Centro europeo per la Prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e per agenzie delle Nazioni Unite.
- Contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del sito web Epicentro ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)).
- Contributi per la revisione e valutazione di articoli e progetti in ambito nazionale e internazionale.

## **Reparto Epidemiologia genetica**

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

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

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli ([www.iss.it/gemelli](http://www.iss.it/gemelli)) che conta sulla partecipazione di circa 25.000 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 del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

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*

Le competenze sviluppate sono:

- Progettazione e conduzione di indagini epidemiologiche (anche di campo) su popolazione generale e gemellare.
- Gestione di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici, inclusa gestione con piattaforme dedicate.
- Modellistica per la stima della componente genetica (ereditabilità) e delle sue interazioni con la componente ambientale in studi eziologici.

- Know-how per la raccolta, il processamento e il biobanking di materiale biologico in studi epidemiologici e per i relativi aspetti etico-legali.
- 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.

## 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 la 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*

Le attività in corso sono:

- 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 2011 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 2011 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 (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 per terapia ormonale sostitutiva (TOS).

– 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 (es. 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 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 (Sindrome della morte improvvisa del lattante ovvero *Sudden Infant Death Syndrome*, 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 2011 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 12/4/2010.

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 12/4/2010, dandone comunicazione ai Comitati Etici dei centri clinici in data 16/4/2010.

L'interruzione del *trial* non è stata motivata né da ragioni cliniche (ad esempio 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 di Unità Valutativa Alzheimer (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 CSS, 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 sclerosi laterale amiotrofica coordinata da 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
    - 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 sottonotifica 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. E' 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 mucocutanee 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](http://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 2011 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 Antiveneni 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 ai medici di medicina generale, ai PLS e ai farmacisti all'interno dei loro giornali di categoria.

La locandina, il cui progetto grafico è stato elaborato dal Settore 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. La 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  
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](http://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.

- 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. Valutare l'ipotesi 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 disponibili 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 la 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 ed 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 (PNLG)  
Questo Reparto ha partecipato alla stesura della LG sul'uso delle *neuroimaging* nelle demenze e sta coordinando la LG sulla diagnosi e trattamento nella malattia di Parkinson. Inoltre è coinvolto nei lavori del panel della 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*

Le competenze sviluppate sono:

- 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*

Le attività in corso sono:

- Coordinamento del progetto “Il percorso nascita: promozione e assistenza valutazione della qualità di modelli operativi”.
- Coordinamento del progetto “Sovrappeso e obesità nei bambini: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE”.
- Coordinamento del progetto “Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine”.
- Gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell’IVG e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull’applicazione della legge 194/1978.
- Partecipazione al progetto Europe “The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union”.
- Partecipazione al progetto europeo WHO: “European Childhood Obesity Surveillance Initiative”.
- Partecipazione al progetto “Prevenzione IVG donne straniere”.
- 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’uso dell’acido folico in periodo periconcezionale, al fumo e alcol in gravidanza.
- Coordinamento delle attività per la stesura della LG sul Taglio cesareo e partecipazione a quella sulla gravidanza fisiologica nell’ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (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

Il Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ha svolto nel 2011, in collaborazione con varie istituzioni nazionali e internazionali, numerose attività di ricerca riguardanti le seguenti aree: alcol, invecchiamento, indicatori di salute e determinanti ambientali.

### *Alcol*

Le attività svolte nell'ambito di quest'area comprendono la ricerca, la prevenzione e la promozione della salute e sono finalizzate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie nazionali, regionali, europee e internazionali volte a contrastare il consumo rischioso e dannoso di alcol. Le attività inerenti l'alcol sono svolte dall'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) del CNESPS e hanno ricevuto riconoscimenti nazionali dal Ministero della Salute e certificazioni internazionali da parte del *WHO Regional Screening Committee*, del *WHO Global Screening Committee* dell'*Head Quarter* di Ginevra e dalla Direzione Generale dell'Ufficio europeo di Copenaghen. L'ONA garantisce pertanto a livello nazionale una ricerca qualificata e un confronto diretto e collaborativo con altre istituzioni europee e internazionali volte a realizzare iniziative di prevenzione e comunicazione sull'alcol. A partire dal 1998 l'ONA è stato riconosciuto quale organismo ufficiale dell'Istituto a cui è demandato il compito di svolgere attività di ricerca, prevenzione, promozione della salute, comunicazione, informazione, sensibilizzazione e formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate per poter ridurre il carico di malattia, di disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dannoso di alcol. Dal 2001 l'ONA collabora ed è diventato anche la sede ufficiale del WHO CC (*WHO Collaborating Centre 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>), svolgendo, su nomina del Ministero della Salute e con la WHO, il ruolo di raccordo e di *focal point* sulle problematiche alcol-correlate a livello nazionale, europeo e internazionale. Tutti i risultati delle attività scientifiche svolte dall'ONA vengono costantemente aggiornate e rese disponibili sul sito dell'Istituto e sul portale Epicentro (CNESPS, <http://www.epicentro.iss.it/alcol/>). Il Ministero della Salute ha anche conferito ufficialmente all'ONA dal 2005 la responsabilità di realizzare e diffondere iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate in attuazione della Legge 125/2001. Gli stessi accordi stipulati e svolti in collaborazione con il Ministero permettono che si realizzi quanto disposto dalla citata Legge e in particolar modo dall'art. 3, dove si stabilisce di identificare e realizzare campagne sull'alcol da attuare e diffondere negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme, ecc. Sono numerosi gli accordi di collaborazione con il Ministero della Salute. Una sintesi delle attività realizzate e/o proseguite nel 2011 è la seguente:

- APD-CSDA. Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol  
Il progetto ha permesso la realizzazione dell'XI edizione dell'*Alcohol Prevention Day*, tenutosi in Istituto il 7 aprile, importante momento di aggiornamento, collaborazione fra esperti e diffusione dei risultati delle ricerche e dei dati nazionali, europei e internazionali sul tema dell'uso dannoso e rischioso di alcol. Le relazioni presentate sono disponibili alla pagina web <http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd10.asp>. Il progetto ha inoltre supportato le attività del Centro servizi documentazione alcol, rivolte alla produzione e diffusione, a livello nazionale, di materiale divulgativo rivolto sia alla popolazione generale che a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani, soprattutto attraverso la collaborazione con gli operatori dell'SSN. La diffusione si è concentrata soprattutto nel mese di aprile, che da anni ormai è dedicato alla prevenzione alcologica.
- MIA-PNAS. Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute

A seguito di quanto approvato nel 2006 dal Comitato Scientifico permanente del CCM del Ministero della Salute e dal piano programmatico delle attività per il triennio 2006-2009, l'ONA ha continuato a svolgere il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività previste nel Piano Nazionale Alcol e Salute. Anche nel 2011 sono proseguite le attività del progetto MIA-PNAS, dedicate al monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia per l'aggiornamento e l'analisi dei dati e la produzione dei report integrati nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento, in ottemperanza della Legge 125/2001.

- Campagna ALCOL. Campagna di comunicazione sulla prevenzione del consumo e abuso di alcol nei giovani

Nel 2011 la collaborazione con il Ministero si è concretizzata nella pianificazione della campagna di comunicazione sull'alcol dedicata ai giovani. I messaggi e i materiali informativi prodotti saranno diffusi sul web e su opportuni spazi mediatici. Le attività scientifiche sull'alcol sono state anche finanziate dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (Dipartimento Politiche Antidroga) con i seguenti progetti:

- IPIB. Programma per l'identificazione precoce e per l'attuazione dell'intervento breve finalizzato alla prevenzione dell'abuso alcolico e del bere problematico (IPIB)

Nel corso del 2011 sono stati realizzati tre corsi di formazione del personale socio-sanitario sulle tematiche alcol-correlate per favorire l'integrazione nella pratica quotidiana delle tecniche di identificazione precoce e di intervento breve, finalizzate alla prevenzione del consumo rischioso e dannoso di alcol.

- Elementare ma non troppo. Informazione, prevenzione e contrasto all'uso della cannabis, delle più diffuse sostanze psicoattive e dei fattori favorevoli all'avvio al consumo. Campagna itinerante rivolta ai minori, ai genitori e ai docenti nelle scuole elementari italiane

Si è dato l'avvio al progetto realizzato in collaborazione con il Moige (Associazione Onlus Genitori) e che coinvolgerà in modo attivo 50 scuole su territorio nazionale. La finalità del progetto è quella di informare e sensibilizzare i bambini tra i 6-11 anni, gli insegnanti e le loro famiglie sui rischi connessi all'uso dell'alcol, cannabis e sostanze psicoattive. L'ONA ha continuato inoltre a fornire *expertise*, competenze e contributi al Ministero della Salute, alle Regioni, alle ASL per iniziative di promozione della salute e ha partecipato a numerosi gruppi di esperti, commissioni tecnico-scientifiche e gruppi ufficiali di lavoro tra cui la Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze, istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (DPR 309/1990) e, a livello europeo, su nomina formale del Ministero della Salute, nello *Standing Committee on Alcohol Policies and Action*, CNAPA, Luxembourg, e nell'*European Alcohol and Health Forum in Bruxelles*.

A livello europeo e internazionale le iniziative e protocolli di studio sono stati rivolti a:

- attività epidemiologiche, di prevenzione e di monitoraggio per un confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (*WHO Alcohol Control Database*, *WHO Global Alcohol Survey and status report and ECHIM*, *European Community Health Indicators for Monitoring*);
- proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA ([www.inebria.net](http://www.inebria.net)) di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol;
- produzione dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol del WHO* di Ginevra per il quale il WHO CC dell'ISS ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e di validazione internazionale;
- consolidamento delle collaborazioni europee e internazionali grazie anche al finanziamento e alla partecipazione ai seguenti progetti di ricerca della Comunità Europea:



- 7<sup>th</sup> FP AMPHORA. Alcohol Measures for Public Health Research Alliance (<http://www.amphoraproject.net/>);
- 2nd Programme of Community Action in the field of Health – VINTAGE – Good health into older age (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/>);
- 7<sup>th</sup> FP ODHIN. *Optimizing delivery of health care interventions* (<https://sites.google.com/site/odhinproject/>);
- 7th FP ALICE RAP. *Reframing Addictions Project* (<http://www.alicerap.eu/>);
- E.C. PHP EWA. *European Workplace and Alcohol Project* ([http://www.eurocare.org/eu\\_projects/ewa](http://www.eurocare.org/eu_projects/ewa)).

In tale contesto nel corso del 2011 l'ONA ha garantito il contributo scientifico nazionale ai seguenti eventi:

- *ODHIN kick meeting* Barcellona, 21-23/2 (<https://sites.google.com/site/odhinproject/home/events/kick-off>);
  - *EWA kick off meeting*, Barcellona, 10-11/3/2011 ([http://www.eurocare.org/eu\\_projects/ewa/meetings\\_and\\_activities/at\\_european\\_level/ewa\\_kick\\_off\\_meeting\\_10\\_11\\_march\\_2011\\_barcelona\\_spain](http://www.eurocare.org/eu_projects/ewa/meetings_and_activities/at_european_level/ewa_kick_off_meeting_10_11_march_2011_barcelona_spain));
  - *ALICE RAP kick off meeting*, Barcellona, 23-27/5/2011 (<http://www.alicerap.eu/events/past-alice-rap-events.html>);
  - *8<sup>th</sup> Annual Inebria Conference*, Boston 21-23/9/2011 (<http://www.bumc.bu.edu/care/inebria/>);
  - *Expert Conference on Alcohol Policy in Poland and around Europe: medical and economic disadvantages of using alcohol*. MEDUSA Meeting, Poznan 11-12/10/2011 (<http://www.medusameeting.eu/>);
  - *EWA Partner Meeting*, Manchester, 20-21/10/2011;
  - *High level meeting of the Committee on National Alcohol Policy and Action*, Bruxelles, 17/11/2011, il cui report è disponibile sul sito della CE alla pagina [http://ec.europa.eu/health/alcohol/docs/ev\\_20111117\\_mi\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/alcohol/docs/ev_20111117_mi_en.pdf).
- WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm, WHO

Tutte le attività del WHO CC sono svolte come da mandato governativo e piano di lavoro attraverso le risorse proprie dell'ONA e del Reparto Salute di popolazione. La collaborazione con il *WHO Regional Office for Europe* è stata rinnovata nel 30/11/2009, ([http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc\\_ref=ITA-79&cc\\_code=ita](http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita)), pertanto anche nel 2011 sono state svolte attività di consulenza e assistenza 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, di ricerca, implementazione della prevenzione dei problemi alcol correlati e delle relative patologie attraverso la formazione multidisciplinare e la promozione della salute, di implementazione delle 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. Tra le attività di rilievo svolte in tale cornice si segnala inoltre il contributo tecnico scientifico e la presidenza del *2nd Joint Meeting of the Amphora Experts and the WHO National Counterparts for Alcohol Policy in the European Region*, che si è svolto a Zurigo ([http://www.amphoraproject.net/files/AMPHORA\\_4%20May%202011\\_meeting%20report.pdf](http://www.amphoraproject.net/files/AMPHORA_4%20May%202011_meeting%20report.pdf)).

### *Invecchiamento*

Le attività sull'invecchiamento sono rivolte a studi, progetti e ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer, a cui si aggiungono ricerche sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale. Nel corso del 2011, le attività di ricerca hanno

riguardato in maniera centrale la partecipazione alla rete europea e internazionale di eccellenza sull'invecchiamento contribuendo alla stesura e alla presentazione in Parlamento Europeo della *Road Map for Aging Research in Europe*. Tali attività sono state svolte nell'ambito dei progetti ERA-AGE 2 – *European Research Area in Ageing Extension*” (<http://era-age.group.shef.ac.uk/>), FUTURAGE – *A Roadmap for Ageing Research*” (<http://www.futurage.group.shef.ac.uk/>) e “VINTAGE – *Good health into older age*”(<http://www.epicentro.iss.it/vintage/>) coordinato dall'ONA. I Progetti IPREA e ILSA con lo studio delle coorti storiche longitudinali di anziani è proseguito producendo numerose pubblicazioni scientifiche.

Le attività dei due progetti sono state le seguenti:

– Progetto ERA-AGE 2

Il progetto ERA-AGE 2, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del VII Programma Quadro si pone in diretta continuità con le attività di ERA-AGE, con lo scopo di ampliare la partecipazione dei partner per costruire il primo programma europeo di ricerca supportato principalmente dagli Stati membri (il NEDA, *New European Dynamics of Ageing Programme*) a cui tuttavia l'Italia non ha partecipato per assenza di finanziamenti specifici. Il primo progetto ERA-AGE, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro, aveva già 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.

Le attività del progetto ERA-AGE2, che si concluderà nel 2012, sono finalizzate a:

- 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 2011 si segnalano:

- l'aggiornamento e l'implementazione dell'ERA-AGE database, liberamente accessibile alla pagina web <http://era-age.group.shef.ac.uk/explore-the-database.html>;
- l'organizzazione e lo svolgimento della terza *FLARE Summer School* (Madrid, 5-8/9);
- il lancio della call for multidisciplinary research applications on Active and Healthy Ageing Across the Life Course (1 giugno) per realizzare la prima joint research programme in the ageing field (<http://era-age.group.shef.ac.uk/active-and-healthy-ageing.html>).

– Progetto FUTURAGE

Le attività formali del progetto FUTURAGE, finanziato dalla CE nell'ambito del VII Programma Quadro, sono state concluse alla fine 2011 con la pubblicazione della “*Road Map for European Ageing Research*”. Il documento è stato presentato in occasione della “*Road Map Launch Conference*”, che si è svolta il 18 ottobre presso la sede del Parlamento Europeo a Bruxelles (il programma e le relazioni presentate sono disponibili alla pagina web <http://www.futurage.group.shef.ac.uk/road-map-launch-conference.html>). La *Road Map* rappresenta il risultato della più ampia consultazione mai intrapresa in questo settore, in quanto il processo che l'ha prodotta ha coinvolto tutte le principali parti interessate – esperti di ogni disciplina più rilevante, politici, finanziatori della ricerca, organizzazioni non governative, una vasta gamma di gruppi di medici, di persone anziane e di loro rappresentanti – che hanno partecipato con entusiasmo e grazie alle quali è stato possibile garantire un altissimo livello di legittimità delle raccomandazioni prodotte. Tali raccomandazioni sono state inoltre rafforzate da un elevato consenso degli stakeholder sul futuro orientamento della ricerca sull'invecchiamento in Europa: maggiore multidisciplinarietà, maggior coinvolgimento degli utilizzatori finali, maggior dedizione allo scambio di conoscenza, maggior consapevolezza del paradigma di invecchiamento attivo rivolgendosi ai decisori politici e ai finanziatori della ricerca che dovrebbero implementare velocemente la road map a livello europeo, nazionale e regionale coinvolgendo le organizzazioni non governative, i professionisti e le imprese che dovrebbero impegnarsi attivamente nella ricerca sull'invecchiamento per innalzare il profilo e l'impatto del coinvolgimento degli utenti finali e dello scambio di conoscenze e agli esperti, privilegiando la multidisciplinarietà e il coinvolgimento degli utenti, le persone anziane in quanto principali beneficiari. La *road map* è consultabile e scaricabile da sito web del progetto alla pagina <http://www.futurage.group.shef.ac.uk/assets/files/Final%20road%20map/FUTURAGE%20A%20Road%20Map%20for%20European%20Ageing%20Research%20-%20October%202011.pdf>.

– Progetto VINTAGE

Le attività del Progetto “*VINTAGE – good health into older age*”, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of Health*, sono state formalmente concluse alla fine del 2010. Le attività svolte nel corso del 2011, coordinate ancora dall'ISS, sono state pertanto rivolte alla disseminazione degli output del progetto:

- 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>);
- 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>);
- 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>);
- 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>).

- Progetti IPREA e ILSA. Gli studi longitudinali sull'invecchiamento  
Nel corso del 2011 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 2011 hanno portato alla pubblicazione di nuovi articoli.

#### *Indicatori di salute*

Le attività di ricerca di questa area sono rivolte ad individuare e valutare gli indicatori di salute finalizzati ai sistemi di monitoraggio e le 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. Nel corso del 2011 è proseguita l'attività di ricerca 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 finanziati dal Ministero della Salute e dalla Comunità Europea:

- SIVeAS (Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria) – Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie (Ministero della Salute). Il progetto, che adatta alla realtà italiana strumenti attualmente messi a punto e utilizzati negli Stati Uniti dal CDC di Atlanta per la maggior parte degli Stati come ausilio ai *decision-maker* nella scelta delle priorità sanitarie, nel corso del 2011 ha proseguito le attività 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 – Validazione europea indicatori di LEA e confronto con dati europei (Ministero della Salute). Il Progetto è finalizzato alla verifica, attraverso una griglia di valutazione e idonei criteri prestabiliti e al possibile confronto nazionale degli indicatori LEA legati alla qualità dell'assistenza e attualmente in uso a livello europeo (ECHIM).  
Dopo aver completato il lavoro di verifica e confrontabilità degli indicatori LEA tra vari Paesi si stanno attualmente finendo di verificare i risultati per produrre i report finali.
- Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring (CE – 2nd Programme of Community Action in the field of Health). Le attività della Joint Action for ECHIM, giunte al terzo anno, sono finalizzate 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.

In particolare nel corso del 2011 l'Istituto:

- ha continuato a monitorare l'implementazione delle attività in Croazia, Cipro, Grecia, Italia, Portogallo, Slovenia e Spagna;
- ha consolidato il gruppo di lavoro per la diffusione dei risultati delle attività progettuali e ha avviato l'attività di disseminazione;
- ha iniziato la raccolta dei Pilot Data del sottinsieme ECHI e alla fine del mese di dicembre 17 dei 19 indicatori ECHI sono stati inclusi nella raccolta pilota italiana;

- ha continuato a 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*;
- ha organizzato e ospitato il “*Joint Action for ECHIM Partner Meeting*” (ISS, Aula Zampieri, 21 settembre) e il “*Joint Action for ECHIM Core Group Meeting*” (ISS, Aula Marotta, 22-23 settembre). Le relazioni presentate in occasione del *Core Group Meeting* sono state pubblicate sul sito del progetto alla pagina web <http://www.echim.org/meetings.html>.

#### *Determinanti ambientali*

Le attività relative ai determinanti ambientali sono state:

- Effetti sulla salute umana degli antiparassitari e consulenza all’SSN su determinanti ambientali di salute umana.

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 28/2/2008. 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 data base 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 alla promozione e al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche (studi eziologici, prognostici e di prevalenza);
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- valutazione dei servizi di salute mentale;
- promozione del miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale.

#### *Competenze sviluppate*

Le competenze sviluppate sono state le seguenti:

- Ricerca: applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente:
  - studi eziologici, prognostici e di prevalenza;

- studi epidemiologici genetici;
- studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica;
- sviluppo e validazione di strumenti di valutazione standardizzata in campo psichiatrico;
- ricerca applicata nei servizi di salute mentale;
- studi sull'efficacia di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e trattamento.
- Attività per il miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale:
  - aggiornamento e formazione del personale nell'ambito di convegni e dei progetti;
  - trasferimento di componenti e attività di un sistema di qualità (strumenti di valutazione degli esiti, indicatori, registri orientati agli esiti);
  - diffusione di programmi di promozione della salute mentale e di screening dei disturbi mentali.

#### *Attività di ricerca in corso e risultati*

Le attività di ricerca sono:

- Programma “Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale”.

Una prima fase del progetto è stata dedicata alla selezione, attraverso una valutazione standardizzata da parte di un gruppo di lavoro di esperti di un sistema di indicatori ritenuti di particolare interesse in termini di significatività e fattibilità tra oltre 200 indicatori sviluppati da organismi ed enti italiani e internazionali di particolare qualificazione e rilevanza. Il sistema di indicatori così definito, e denominato PRISM (*PRocess Indicator System for Mental health*), comprende 31 indicatori che riguardano diverse caratteristiche relative alle strutture di ricovero e residenziali. Altri indicatori valutano l'occorrenza di eventi sentinella e processi assistenziali. La rilevazione pilota del sistema di indicatori PRISM, recentemente effettuata per validare il sistema degli indicatori, ha coinvolto 14 strutture psichiatriche residenziali e 16 strutture ricovero di Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Abruzzo, Marche e Lazio.

- Programma “Definizione e diffusione di un programma per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale”.

Partendo dal *National Health Service (NHS) Mental Health Questionnaire 2008* e dall'*NHS Mental Health Inpatient Questionnaire 2009* del sistema sanitario nazionale inglese, sono stati sviluppati due questionari di valutazione, destinati a utenti di Centri di Salute Mentale (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 33 (SPDC) domande, con un tempo di compilazione inferiore a 30 minuti. Gli strumenti sono stati poi applicati nella pratica dei servizi di quattro Dipartimenti di Salute Mentale e due Aziende Ospedaliere del nord, centro e sud Italia, somministrandoli con due distinte modalità di rilevazione: una postale (analogamente al sistema sanitario inglese) e una diretta (*vis à vis*). Nella rilevazione postale il questionario è stato inviato a 2.360 pazienti; i pazienti che hanno rispedito il questionario compilato sono stati 1.172 (50%). Nella rilevazione diretta sono stati compilati 1.534 questionari con un tasso di rispondenza di oltre il 90%. Le risposte fornite dai pazienti nella rilevazione postale (il cui tasso è risultato essere superiore a quello mediamente ottenuto nel Regno Unito) hanno mostrato perlopiù una maggiore variabilità rispetto alla rilevazione diretta in cui la frequenza più elevata registrata corrispondeva a giudizi di soddisfazione intermedia (né francamente positivi né francamente negativi). Nel complesso, i risultati ottenuti mostrano che i pazienti sono stati, in generale, più soddisfatti delle qualità personali degli operatori (cortesia, rispetto)

che non di altri aspetti dell'assistenza come gli esiti di salute, le informazioni sulla terapia e il coinvolgimento sia personale che dei familiari nel programma terapeutico.

- Proseguimento dei lavori di promozione della salute mentale nelle scuole, nell'ambito del Progetto Guadagnare Salute.

È stato condotto uno studio controllato dell'impatto del programma di promozione della salute mentale nelle scuole "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi". Sono state selezionate 20 classi, fra quelle che si sono rese disponibili per lo studio, e sono state suddivise in modo casuale in due gruppi. Un gruppo di 11 classi ha svolto l'intero programma, mentre l'altro gruppo, di controllo, formato da nove classi, ha svolto solo le prime due sessioni sul riconoscimento e l'espressione delle emozioni, sia positive che negative. Sono stati somministrati a tutti gli studenti coinvolti strumenti per valutare l'efficacia del programma nel produrre cambiamenti migliorativi, all'inizio, alla fine del programma e dopo 6 mesi. I risultati in forma aggregata verranno comunicati nel corso del II Convegno Nazionale del programma Guadagnare Salute a Venezia (21-22/6/2012).

- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA)".

Sono proseguiti i lavori del progetto finanziato dal programma CCM 2010 (Ministero della Salute) 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. In particolare: è stato definito l'elenco e le caratteristiche degli indicatori da rilevare; sono stati messi a punto gli strumenti (schede, questionari) per le rilevazioni *ad hoc*; sono state definite le tappe operative per la formazione degli operatori/rilevatori e per una prima rilevazione pilota rispondente ai criteri del protocollo del progetto. Nel progetto, per la UO dell'ISS, sono coinvolte otto RSA con, in tutto, circa 700 posti letto.

- Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico".

Il progetto, coordinato dal Reparto, ha inteso 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 di sofferenza. Altri due studi all'interno del progetto intendevano stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo nella popolazione (Reparto Epidemiologia genetica, CNESPS, ISS) e produrre una linea guida sul trattamento dei DSA (Reparto Epidemiologia clinica e linee guida, CNESPS, ISS). Per lo studio sul carico familiare le valutazioni di 359 famiglie di pazienti con DSA sono state confrontate con quelle di 145 e 155 famiglie di pazienti con sindrome di Down e diabete mellito insorto in età infantile, rispettivamente. Tutte le famiglie studiate presentano livelli di stress emozionale e di sintomi depressivi e ansiosi sensibilmente superiori a quelli di popolazioni di riferimento. Le famiglie in cui è presente un figlio affetto da DSA sono sottoposte a un carico oggettivo e soggettivo, anche economico, superiore a quello delle famiglie con un figlio affetto da sindrome di Down o diabete insulino-dipendente. Il carico familiare è risultato correlato a molte variabili tra le quali minor sostegno sociale percepito e peggiore opinione sulla qualità dell'assistenza ricevuta.

- Programma Straordinario Ricerca Oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza.

Il compito dell'UO affidata al Reparto Salute mentale è stato quello di contribuire a fornire una descrizione dettagliata dello stato/bisogni di salute mentale e di qualità della vita dei pazienti oncologici che sopravvivono alla malattia da almeno cinque anni. In tale direzione è stata avviata la collaborazione con le UO cliniche degli IRCCS di Aviano e Bari e con l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli, con le quali è stata selezionata una batteria condivisa di strumenti standardizzati e validati per la valutazione di una serie di variabili di interesse

in salute mentale, tra cui la sintomatologia depressiva, la sintomatologia ansiosa, le strategie e le modalità per gestire e fronteggiare lo stress, il livello di sostegno sociale percepito, la crescita post-traumatica, le dimensioni della qualità della vita. Sono stati raccolti dati su circa 450 pazienti. Il Reparto, oltre a supportare sul piano delle analisi statistiche le altre UO, ha condotto su questi dati uno studio specifico finalizzato a individuare e descrivere gruppi tipologici di sopravvissuti al cancro.

- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. Sono stati condotti degli studi finalizzati a stimare il contributo dei fattori genetici e ambientali alle differenze individuali nello stile di attaccamento e nelle caratteristiche alestitimiche, due aspetti della personalità fondamentali per la regolazione delle emozioni e associati entrambi a maggiore rischio per la salute fisica e psichica. Gli studi hanno mostrato coefficienti di ereditarietà del 30-40% e un ruolo fondamentale non dell'ambiente familiare condiviso, ma piuttosto dei fattori ambientali non condivisi, costituiti dalle esperienze individuali specifiche.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche. Questi studi indagano personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da diverse patologie quali epilessia, tumori, patologie mediche di varia natura. I più recenti lavori pubblicati hanno riguardato il disturbo post-traumatico da stress in pazienti sottoposti a interventi cardiocirurgici, e la tipizzazione della depressione, della sofferenza emozionale e del comportamento di malattia in pazienti con patologie pertinenti a varie branche specialistiche mediche.

## Ufficio di Statistica

### *Gestione attività*

Le attività dell'Ufficio (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 (attualmente interrotto per mancanza di finanziamenti). 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 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.

- 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 PASSI d'Argento

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*

Le competenze sviluppate sono:

- Conduzione di progetti e network internazionali.
- Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte) e della morbosità; *record-linkage* tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia, che consente di studiare la sottonotifica delle due fonti, la qualità dei dati riportati e di dare una stima integrata dell'occorrenza del fenomeno in studio.
- Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei Paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di HES.
- Esperienza specifica di progettazione e realizzazione di Registri nazionali su temi rilevanti di sanità pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni *ad hoc*.

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

Attività in corso sono:

- 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](http://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 (ad esempio, pandemie). Il Progetto si propone di descrivere le caratteristiche dei Sistemi di sorveglianza sindromica già esistenti in Europa, di farne una valutazione critica e trarne spunto per proporre modelli da adottare a livello europeo. Nel Progetto l'UdS ha la responsabilità del WP "*Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*" che, attraverso la preparazione di un questionario apposito, l'identificazione delle persone/strutture referenti nei vari Paesi europei e l'elaborazione dei questionari costruirà un inventario dei sistemi esistenti. Il progetto 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 multidisciplinare 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](http://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 UE *Joint Action Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey)* insieme al *National Institute for Health and Welfare* finlandese (THL) e *Statistics Norway* svolge attività di formazione, preparazione dei manuali, nonché consulenze su *data protection* e *informed consent*. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito <http://www.ehes.info/>.

– Epidemiologia ambientale

L'UdS, come UO "Indicatori di salute nei Siti inquinati" del Programma strategico Ambiente e Salute, in stretta collaborazione con 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 (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. Sono inoltre effettuate analisi epidemiologico-statistiche sui profili di salute delle persone che risiedono in siti militari della Sardegna e "nucleari" (si tratta di otto siti in cui sono state attive Centrali Nucleari e/o in cui sono ancora presenti depositi di scorie radioattive).

- 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 lungo-sopravvivenenti attraverso la descrizione dei loro "percorsi ospedalieri", ovvero le pratiche cliniche e chirurgiche cui vengono sottoposti, e attraverso l'analisi delle comorbidità. 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 al 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'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, in particolare sulle variazioni spazio-temporali, sul fenomeno dei *masked suicide*, su suicidio e stato civile, e sul suicidio tra gli adolescenti.

Collaborazione con le attività generali del Progetto PASSI e PASSI d'Argento.

- 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](http://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](http://www.sistan.it).  
Collaborazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese (RSSP).  
Predisposizione di capitoli della RSSP su argomenti pertinenti alle attività dell'UdS (quali, mortalità impatto delle malattie, suicidi, malattie muscolo-scheletriche).

### **Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA)**

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del Registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

## CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è stato istituito in attuazione dell'art. 5 bis della Legge 6/4/2007, n. 46, previa deliberazione del Consiglio di Amministrazione dell'ISS n. 7 del 31/10/2007. Successivamente, il DM 22/11/2007 ha stabilito i compiti, il piano di attività e le risorse finanziarie previste per il CSC e le altre amministrazioni coinvolte nella gestione del regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (regolamento REACH, *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*). L'istituzione del CSC è stata prescritta all'ISS dalle disposizioni legislative al fine di consolidare le competenze in materia di tossicologia, ecotossicologia, stima dell'esposizione umana diretta e indiretta e di caratterizzazione del rischio chimico. In termini generali il CSC segue istituzionalmente gli aspetti tecnico-scientifici della regolamentazione comunitaria sulle sostanze chimiche e sui prodotti e gli articoli che le contengono. La struttura si configura quale punto focale dell'intero sistema nazionale definito per la gestione delle sostanze chimiche, dei prodotti e degli articoli e i compiti assegnati sono correlati oltre che al Reg. REACH anche al nuovo regolamento (CE) N. 1272/2008 relativo alla classificazione armonizzata, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele.

Il CSC sulla base delle disposizioni vigenti è tenuto a partecipare alla formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie nel "Piano comunitario di azione a rotazione" (CORAP); per le sostanze assegnate all'Italia, deve effettuare la valutazione dei pericoli per la salute umana, dei pericoli per i vari comparti ambientali e la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente; in collaborazione con ISPRA ha il compito di partecipare alla valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi; deve inoltre definire le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione e istituire e gestire, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e Province autonome, un sistema informativo integrato per la gestione dei dati agendo da interfaccia con l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA), istituita con il Reg. REACH; deve garantire lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale ed elaborare pareri per le richieste relative alle sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, istituito in attuazione alla Legge n. 46/2007, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare all'inserimento in allegato XIV (autorizzazioni) o alle procedure di restrizione o classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli. Partecipa con propri esperti ai Comitati Tecnici e agli organi dell'ECHA, alle attività di informazione e formazione in materia REACH e *Classification, Labelling, Packaging* (CLP), alle attività di Help Desk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico fornendo il proprio supporto tecnico-scientifico. In attuazione all'Accordo Stato-Regioni e Province autonome del 2009 deve fornire il supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di vigilanza e controllo analitico e per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo e dei laboratori di saggio per le attività di ricerca ai fini dell'individuazione di metodi alternativi ai test con animali. Il CSC svolge altre attività finalizzate a gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema introdotto dal regolamento CLP e assicurare il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP e valutare il pericolo relativamente ai prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale. Il CSC inoltre partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione e alle attività

OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze chimiche. Fra i suoi compiti particolare attenzione deve essere posta nella gestione e aggiornamento di diversi archivi/sistemi informatici: i) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; ii) Archivio Preparati Pericolosi; iii) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; iv) Banca dati dei Cancerogeni; v) Banca dati dei Sensibilizzanti; Banca dati delle Bonifiche; vi) Banca sulle Restrizioni; vii) sistema informatico "conversione *Globally Harmonized System (GHS)*". In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il CSC svolge un'intensa attività di valutazione e coordinamento delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) insetticidi, insettorepellenti e disinfettanti ed è coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione da PMC a biocidi ai fini autorizzativi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie principalmente nel campo della classificazione di pericolo e anche attraverso la partecipazione alla Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari. Nell'ambito delle attività sopradescritte il CSC partecipa alle attività comunitarie in materia di biocidi, delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari; svolge le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi e valutazione dei prodotti fitosanitari e partecipare alle attività OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e altre verifiche ispettive in materia di sistemi di gestione per la qualità, nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze chimiche anche nell'ambito del sistema RAPEX e nella vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi. Partecipare alle attività OECD sui biocidi e alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5 bis della Legge 6/4/2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22/11/2007 in 1.200.000€ /anno a decorrere dal 2009.

## Resoconto attività 2011

Il CSC ha svolto nel 2011 un'intensa attività assicurando il coordinamento e la partecipazione a numerosi gruppi di lavoro per la valutazione delle *draft decision* dell'ECHA, per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (*Substance of very high concern, SVHC*), per la selezione delle sostanze proposte dall'Italia per l'inserimento nel Piano d'azione a rotazione triennale (*Community Rolling Action Plan, CoRAP*) e per il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori pubblici coinvolti nell'attuazione del primo piano nazionale dei controlli REACH e CLP. Particolare rilevanza ha rappresentato l'attività di collaborazione con le Regioni per la predisposizione del primo Piano di controllo annuale REACH-CLP in attuazione all'art. 10 dell'allegato all'Accordo Stato-Regioni 2009, per l'armonizzazione delle attività di controllo. Il CSC ha supportato l'Autorità Competente REACH e l'Agenzia ECHA partecipando ai comitati dell'ECHA per l'applicazione dei regolamenti 1907/2006 (REACH) e 1272/2008 (CLP) e alle riunioni delle Autorità Competenti Europee (CARACAL). È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni negli ambiti UE, 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 e presso ONU al Comitato per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato (GHS). Ha continuato a svolgere attività di vigilanza, formazione, informazione e sostegno alle imprese per le procedure del Regolamento REACH, attività di supporto tecnico-scientifico al Comitato Tecnico di Coordinamento REACH e ai suoi

sottogruppi, attività correlate al progetto di ricerca “*Agreement LIFE08 ENV/000435 Alternative Non Testing Methods Assessed for REACH Substances*” e attività in ambito OECD.

È stata svolta un’intensa attività per l’implementazione dei Reg. (CE) 1907/2006 (REACH) e 1272/2008 (CLP) relativamente alla classificazione ed etichettatura di sostanze e miscele, in tale ambito sono state valutate 17 proposte di strategie di test ed effettuate 48 verifiche di conformità dei dossier di registrazione. Sono state valutate dieci sostanze per peculiari proprietà secondo i criteri delle *draft decision* dell’ECHA per il Reg. REACH. È stata inoltre sviluppata una banca dati nazionale sui nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele. Sono state aggiornate 200 schede dell’Inventario Nazionale Sostanze Chimiche e predisposte 100 nuove schede, sono state aggiornate e ampliate la Banca Dati Cancerogeni, la Banca Dati Bonifiche e la Banca Dati Sensibilizzanti e la Banca Dati sulla Classificazione del Pericolo conformemente al Reg. CLP. È stato assicurato il funzionamento del servizio di *Help Desk* CLP all’interno del sito dell’Istituto a beneficio delle aziende interessate per l’attuazione del Reg. CLP. È stata effettuata la valutazione del pericolo di prodotti/articoli presenti sul mercato nazionale con la relativa emissione di pareri e proposte in merito ai rischi per la salute e ai limiti di riferimento per sostanze rilevate in siti di bonifica.

Nel settore dei biocidi è stata svolta un’onerosa attività di valutazione comunitaria delle sostanze attive (Dir. 98/8/CE) e dei prodotti in applicazione alle convenzioni stipulate con il Ministero della Salute; in particolare sono stati valutati 68 dossier, 16 sostanze attive, tre fascicoli relativi al mutuo riconoscimento comunitario e 50 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni. Nel settore dei PMC sono stati prodotti 333 pareri tariffati, mentre nel settore dei prodotti fitosanitari sono stati prodotti 300 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura e 110 pareri nei sottogruppi operanti all’interno della Commissione Consultiva Fitofarmaci (Dir. 91/414/CE).

Sono state effettuate otto visite ispettive per la verifica della conformità alle BPL e due verifiche ispettive ai sensi dell’art. 125 del Reg. (REACH), del DL.vo 52/1997, del DL.vo 65/03, del Decreto Interministeriale del 22/11/2007. Inoltre le attività hanno riguardato su richiesta di altre strutture dell’ISS anche verifiche ispettive per il marchio CE, per i controlli antidoping e la valutazione di fascicoli tecnici (Dir. 93/42/CE).

Le attività di ricerca, nell’ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, sono state indirizzate principalmente verso lo studio dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide per determinarlo, come pure alla determinazione dell’alcolemia mediante *breath test* a fini medico-legali; l’attività ha riguardato inoltre la validazione di procedure diagnostiche rapide per la sua determinazione e verso lo sviluppo e la validazione di metodi di analisi innovativi per la caratterizzazione dei profili ormonali delle sostanze ad effetto anabolizzante. Nell’ambito della convenzione tra ISS e l’Ente unico di accreditamento italiano (ACCREDIA) il CSC ha svolto attività di informazione e formazione per gli *auditor* e per i laboratori di prova ed elaborato le linee guida in materia di disposizioni legislative sulla sicurezza alimentare e la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 per i laboratori di prova. Sono stati organizzati cinque corsi di cui due in collaborazione con l’Organismo Nazionale di accreditamento ACCREDIA e due convegni e garantite numerose docenze a corsi/convegni e workshop organizzati anche da altri enti. Le attività hanno portato alla produzione di 29 pubblicazioni scientifiche.

Risorse: l’attività del CSC è stata finanziata con fondi REACH (cap. di bilancio n. 243) e da 11 convenzioni con il Ministero della Salute per un ammontare di circa 1.000.000 di euro nel triennio 2009-2011. Il CSC ha siglato inoltre la Convenzione “Prodotti Biocidi” operativa dal 2011. L’attività relativa ai biocidi ha portato alla definizione di pareri per un ammontare di circa euro 130.000. Per quanto concerne le valutazioni dei PMC, regolamentati con tariffario ISS, il ricavato, versato all’ISS nel 2011 ammonta a circa euro 410.000. Il Centro sulla base dell’art. 5

bis della Legge 6/4/2007 n. 46 per gli adempimenti previsti dal Regolamento REACH, ha ricevuto inoltre nel 2011 dal Ministero della Salute una somma di euro 695.000. Tra finanziamento REACH e servizi a terzi (tariffati ISS e Convenzione biocidi) la somma totale per il 2011 è pari a 1.135.000 €, in aggiunta alle risorse derivanti dalle altre Convenzioni.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- svolge attività di interfaccia con l’Agenzia europea ECHA per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- partecipa alle 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;
- 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’Agenzia europea ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- 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, effettua con APAT 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;
- fornisce, per gli aspetti di competenza supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- valutazione dell’esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipazione, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

### Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori

Le principali attività del Reparto sono:



- sviluppo di linee guida per supportare i processi di accreditamento dei laboratori di prova operanti in conformità alla normativa volontaria, ai principi della BPL per l'attuazione del Regolamento REACH in materia di sostanze chimiche;
- elaborazione di procedure, sviluppo di 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;
- formazione in materia di sistemi di gestione per la qualità di laboratori operanti ai fini della salute umana, sicurezza alimentare, controllo delle sostanze chimiche secondo le norme e le disposizioni legislative vigenti.

## **Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele**

Le principali attività del Reparto sono:

- gestione delle problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del regolamento REACH;
- valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- consulenza sugli obblighi specifici e valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;
- consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contributo per la definizione di proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza.
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (ECHA), in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza,;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale per gli aspetti di competenza.
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività e sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipazione alle attività OECD sui biocidi;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i DM per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i DM per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei DM;
- attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;

- 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;
- parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

## **Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche**

Le principali attività del Reparto sono:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia europea ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana con propri esperti;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa ai lavori di commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e alla stesura di linee-guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro con un proprio esperto;
- partecipa ai lavori del network dell'agenzia *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) con propri esperti;
- partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
- effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia;
- effettua la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia in collaborazione con APAT;
- esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
- esamina la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri;
- definisce le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione, per le sostanze affidate all'Italia;
- definisce 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 in collaborazione con APAT;
- definisce le proposte di classificazione armonizzata per la salute umana;
- 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;
- prepara i dossier Allegato VX per la classificazione armonizzata di sostanze nuove e per la revisione di sostanze già incluse nel regolamento CLP;
- 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 rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- gestisce i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA e alla piattaforma RIPE per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni con l'Agenzia europea supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni;

- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* CLP nazionale per gli aspetti di competenza e partecipa con propri esperti ai lavori del gruppo *Helpnet* – piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali;
- 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-scientifici, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche;
- esplica attività sperimentale mirata allo studio dell'alcolismo, in particolare dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestione degli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipazione alle attività ispettive BPL;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.

## 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 17/7/2007 per rendere autonome alcune attività istituzionali relative al settore dei farmaci (prodotti) immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali. In particolare, il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni singolo lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali ed effettua inoltre 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). 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 opera nell'ambito di 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). Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL *Network*), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché test di *proficiency* e controlli di qualità esterni. Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, (quali sieri, vaccini, allergeni, citochine, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, medicinali biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche o modelli per valutarne accuratamente la qualità. 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, e in particolare di: farmaci prodotti da plasma umano (principalmente immunoglobuline) – Reparto Prodotti Biologici (RPB); Vaccini Batterici – Reparto Vaccini Batterici (RVB); e Vaccini Virali anti-Polio sia vivi attenuati (Sabin) che inattivati (Salk) e anti-Rotavirus – Reparto Vaccini Virali (RVV). Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici (immunoglobuline, e proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico). 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, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio 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 anche attraverso il monitoraggio dei casi di paralisi flaccida acuta. In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a estratti allergenici e allergeni ricombinanti, anticorpi monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il CSC e con il SIDBAE dell'Istituto. 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 nonché la responsabilità della attività di valutazione di dossier relativi alla registrazione/variazione di vaccini influenzali. 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 qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) per l'attività di controllo analitica e di valutazione di dossier del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme internazionali ISO in particolare con la Norma UNI EN ISO 9000 e con la Norma ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011 il CRIVIB ha svolto tutte le attività descritte nella parte introduttiva della rendicontazione. Riguardo l'attività analitica di controllo, i Reparti e le Unità coinvolte 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, hanno valutato dossier relativi a Plasma Master File (PMF) europeo. Nei tre Reparti e nell'Unità Scientifica – Sezioni 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. 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 con un picco elevatissimo alla fine del 2011.

Infine, l'Unità della Assicurazione della Qualità ha svolto, con elevata competenza, un'intensa e complessa attività. In particolare, l'Unità per l'Assicurazione della Qualità ha chiuso un documento di controllo del cambiamento di struttura di grande completezza, e dopo aver ricevuto l'*Audit* da parte dell'EDQM alla fine del 2010 per l'area vaccini, ha gestito

l'implementazione delle azioni correttive che hanno portato alla certificazione secondo le norme ISO 17025 conseguita nella primavera 2011.

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 (RPB) 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 dall'RPB 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, l'RPB svolge attività di *testing* e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale del RPB svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC, o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, l'RPB 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 RPB, 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, l'RPB partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT 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). L'RPB, 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.

L'RPB, 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 OCABR 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 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 (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 15 – *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM ed è Responsabile del progetto "*Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

## Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini Virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali

ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad *Audit* regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey NeuroVirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *batch release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/6/2002 Ministero Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo *post marketing*, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo *post marketing* su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *batch release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un OCABR 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 (EMA).

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 (*Mutant Analysis by PCR and Restriction Enzyme Cleavage*), 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 in Italia, per il mantenimento dello status di Paese *polio-free*, secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di riferimento nazionale,



esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di paralisi flaccide acute 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 paralisi flaccide acute, 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 7/7/2008. La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici  
Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici  
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  
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  
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  
Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

### Resoconto attività 2011

#### *Reparto Test genetici*

Elaborazione risultati di controllo esterno di qualità (CEQ) dei test genetici. Ai partecipanti è stato inviato un report con le valutazioni dei test. I dati degli studi di *Comparative Genomic Hybridization (CGH) array* su isotopi rari sono stati elaborati in collaborazione Università di Pavia. Esperimenti di *CGH-array* sono stati eseguiti su linee cellulari di topo (senescenti, riattivate, proliferanti) e umane (senescenti, proliferanti) per studio in collaborazione con BCN.

#### *Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

Si occupa principalmente di:

- Analisi espressione del mir-483 in pazienti epatoblastoma.
- Studio di pazienti labiopalatoschisi ha mostrato varianti polimorfiche nella sequenza del miR-140.
- Cheratinociti ottenuti da pazienti *Hailey-Hailey*, hanno ridotta capacità proliferativa e di differenziamento correlato ad un aumento dell'espressione del miR-125b.
- L'espressione di alcuni miR è alterata in pazienti osteocondromi multipli. I risultati indicano che questi miR sono differenzialmente espressi e modificano i segnali molecolari responsabili della normale proliferazione.
- Proseguiti studi sul ruolo funzionale della b-distrobrevina.
- Proseguito studio con BCN sull'espressione della disbindina nella retina.

#### *Reparto Farmaci orfani*

Nel Reparto è attivo un Registro nazionale Farmaci orfani. Si è iniziato a lavorare sul Progetto per un Database nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna. Approvati i

progetti: i) “*Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease in Italy*” (Ministero Salute); ii) “Censimento dell’uso dei farmaci fuori indicazione terapeutica per la terapia delle malattie rare del sistema nervoso e degli organi di senso elencate nel DM 279/01” (Regione Lazio).

#### *Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione, informazione*

Le principali attività sono relative a:

- Malformazioni congenite e connessa prevenzione primaria: promozione acido folico per prevenzione primaria di malformazioni congenite, anche in riferimento a popolazioni straniere residenti in Italia. WP su prevenzione primaria nella *Joint Action Eurocat* (2011-3).
- RNMR: miglioramento flusso epidemiologico dei dati provenienti dai Registri regionali/interregionali
- Linee Guida (LG): Organizzazione corsi per metodologie di sviluppo di LG. Pubblicazione della LG “Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie”. Organizzazione corso: “Linee guide per le malattie rare: introduzione ai metodi di sviluppo” e workshop internazionale “*Clinical practice guidelines on rare diseases*”. Presentazione progetto FP7 in fase di valutazione finale.
- Informazione: proseguite attività del Telefono verde malattie rare; aggiornamento portale [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr); redazione e pubblicazione del Supplemento al Notiziario ISS; ideazione e realizzazione della newsletter trimestrale online “Nar-Rare”; realizzazione progetto Controvento; terza edizione del Volo di Pegaso.
- Formazione: sperimentazione di modelli di intervento formativo sulle malattie rare per operatori dell’SSN. Svolgimento di eventi formativi in collaborazione con istituzioni e associazioni di pazienti.

## 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’Agenzia europea 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 CE, ha l’obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il CNMR 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. I principali risultati ottenuti nel corso del 2009 sono riportati di seguito.

## **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 *counseling*, salute pubblica e management delle malattie rare (MR), che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito dell'a 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 (TGS)

Le ghiandole salivari maggiori e minori. Nell'edizione più recente del "*Cancer incidence in five continents*" i tassi grezzi di incidenza per 100.000 abitanti sono al di sotto dell'unità, in modo costante tra le varie popolazioni e per entrambi i sessi.

L'eziologia dei TGS è ancora poco nota; a differenza delle altre neoplasie cervico-facciali non sono associabili all'abuso di tabacco e alcol. Ad oggi l'unico fattore di rischio conosciuto è costituito dalle radiazioni ionizzanti.

I TGS sono caratterizzati da un'estrema diversità e complessità istologica e, secondo la WHO (WHO-2005), vi sono 24 istotipi, suddivisi in sottoistotipi.

Nel 2009 ci siamo occupati in particolare dell'analisi di carcinomi mucoepidermoidi e di tumori ibridi.

- Controllo esterno di qualità dei test genetici

L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.

I test genetici vengono eseguiti principalmente per effettuare o confermare una diagnosi, ma vi sono anche test presintomatici, predittivi, farmacogenetici al fine di valutare,

rispettivamente, il rischio di ammalarsi in soggetti con un'anamnesi familiare per una specifica malattia ad esordio tardivo, la suscettibilità individuale ad una determinata patologia e la risposta ad un farmaco associata a una determinata variante genetica.

Le conoscenze acquisite in seguito al sequenziamento del genoma umano, avvenuto nel 2003, sono state di fondamentale importanza per l'identificazione di geni responsabili di malattie e ulteriori fattori di rischio. Ad oggi ci sono circa 1.700 malattie che vengono analizzate attraverso il test genetico, da ciò si deduce che l'uso di un test genetico richiede molte cautele ed è quindi necessario assicurare un elevato standard di qualità nell'esecuzione dei test nei laboratori.

L'ISS da molti anni avuto una particolare attenzione a questo tema, sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali sia realizzando nel 2001 il Programma nazionale di assicurazione di qualità dei test genetici.

## ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'ONDICO (Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del Consiglio di Amministrazione dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su: "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di DM ai sensi della direttiva 93/42/CEE. La Certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione del DM in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo italiano alla CE.
- Valutazione tecnico/scientifica delle officine cosmetiche e relativi prodotti.
- Valutazione di problematiche connesse a tipologie di prodotti di interesse sanitario, in particolare in settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, *piercing*, prodotti per innesti sottocutanei, prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario.
- Formazione.

Il Centro è articolato in tre settori:

- Organismo Notificato per i DM (ON 0373)
- Unità di Valutazione cosmetici (UNIVACO)
- Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

### Resoconto attività 2011

Nel periodo novembre-dicembre la sezione dell'Organismo Notificato 0373 ha ricevuto 95 richieste relative alla certificazione CE di DM presentate dai fabbricanti di tali prodotti. L'attività di valutazione delle richieste di cui sopra, avviata nel 2011, è consistita nella valutazione di documentazione tecnica di prodotto e nell'effettuazione di verifiche ispettive presso fabbricanti di DM. L'attività di verifica ispettiva è stata svolta sia ai fini del rilascio di nuove certificazioni CE che ai fini della sorveglianza dei sistemi di gestione della qualità dei fabbricanti che hanno già ottenuto la certificazione CE presso questa sezione dell'Organismo Notificato. Tale sezione ha anche provveduto allo svolgimento di corsi di aggiornamento per il personale interno coinvolto nell'attività di certificazione CE. Personale della Sezione ha inoltre partecipato, in qualità di docente/relatore a corsi, convegni e seminari organizzati dalle Università e da Società scientifiche, e a commissioni tecniche.

Relativamente alle attività di tatuaggio e *piercing*, è stata effettuata una ricognizione della normativa e delle linee guida a livello nazionale, regionale e comunitario al fine di valutare nella sua globalità lo stato dell'arte e le eventuali necessità di integrazione, aggiornamento, omogeneità di applicazione sul territorio italiano. Ciò ha consentito di elaborare un quadro della realtà normativa italiana.

I tatuaggi, assimilati alla categoria dei DM, sono disciplinati dalle norme del settore. Per le altre tipologie di tatuaggio e *piercing* non è stata ancora emanata una specifica disciplina né nazionale né comunitaria. Si è proceduto ad analizzare il panorama normativo regionale che ha

dato seguito a quanto prescritto dalla circolare del Ministero della Sanità del 5/2/1998 per l'esecuzione di procedure di tatuaggio e piercing in condizione di sicurezza, e dalla successiva circolare esplicativa del 16/7/1998. A seguito di tale elaborazione è stato predisposto uno schema di sintesi sugli aspetti fondamentali e comuni alle varie direttive e regolamenti regionali.

Nell'ambito dei compiti assegnati all'UNIVACO allo scopo di fornire utili elementi di valutazione agli ispettori durante le visite presso le Aziende è stato raccolto materiale documentale su:

- identificazione e metodiche di dosaggio di sostanze proibite, limitate o di libero uso utilizzate nel settore cosmetico;
- criteri per la definizione dei requisiti di purezza delle materie prime con particolare attenzione a quelle provenienti da Paesi extra UE;
- criteri per la ricerca di impurezze potenzialmente pericolose associate alle materie prime.

È stata inoltre fornita consulenza tecnico-scientifica al Dipartimento del Farmaco per il recepimento di Direttive comunitarie.

## CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21/10/2005 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 219/05 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’UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle Regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

## **Resoconto attività 2011**

L’accordo 16/12/2010 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome ha sancito i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e il modello per le visite di verifica. Tale accordo, insieme ai DL.vi 261/2007 e 208/2007, è un ulteriore caposaldo della normativa italiana di recepimento delle Direttive europee 2002/98/CE e 2005/62/CE che impongono l’implementazione di sistemi di gestione per la qualità per le attività trasfusionali e sistemi di verifica periodica degli stessi. I requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici per i Servizi Trasfusionali (ST) e le Unità di raccolta (UdR) e il percorso di verifica da parte delle autorità regionali e nazionale competenti sono stati delineati, su mandato della Commissione Salute, dal gruppo di lavoro coordinato dal CNS (Legge 219/2005 all’articolo 20). Alle Regioni e Province autonome è stato riconosciuto il compito, già di pertinenza, di rilascio delle autorizzazioni e accreditamenti agli ST e alle UdR mentre al CNS è stato affidato il compito di formare un pool di valutatori da impiegare nelle visite di verifica a livello regionale e di istituire e gestire l’elenco dei valutatori nazionali garantendo il mantenimento/aggiornamento delle loro competenze nel tempo. Nel 2011, il CNS ha quindi provveduto a organizzare un programma di formazione finalizzato alla qualificazione di valutatori del sistema trasfusionale, proposto in quattro edizioni per un totale di 92 partecipanti designati da Regioni, Province autonome e CNS. A ciascun corso di formazione sono stati riconosciuti 50 crediti formativi.

Il CNS si è impegnato, attraverso l’istituzione e il coordinamento di un gruppo di lavoro, ad ottemperare a quanto richiesto dalla Legge 219/2005 all’articolo 19, cioè adeguare i requisiti di qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali, definiti nei Decreti ministeriali del 3/3/2005, alle nuove conoscenze scientifiche e ai progressi tecnologici che ispirano le direttive e le raccomandazioni europee. Il gruppo di lavoro ha delineato la struttura del nuovo decreto, prevedendo un corpo centrale con i principi fondanti e un numero, non ancora definito, di allegati tecnici che trattano in maniera dettagliata le fasi del processo trasfusionale, dalla donazione alla erogazione della trasfusione al paziente ricevente.

Per la rilevanza dei contenuti formativi del Master di II livello in Medicina Trasfusionale istituito dall’Università degli Studi di Firenze, Facoltà di Medicina e Chirurgia, anche per l’anno

accademico 2011/2012, il CNS ha dato la propria disponibilità a fornire il proprio patrocinio e risorse tutoriali e di docenza. Il Master si propone di offrire un percorso formativo accademico in Medicina Trasfusionale mirato a favorire l'apprendimento e l'aggiornamento delle conoscenze e delle competenze tecnico scientifiche multidisciplinari che convergono a formare questa disciplina. Tra le attività formative del Master sono incluse le materie riguardanti la donazione del sangue, la raccolta, qualificazione e validazione delle unità, la terapia trasfusionale, la trasfusione di sangue, le cellule staminali, il rischio clinico.

È stata pubblicata la nuova edizione 2011 delle "Raccomandazioni per la gestione, donazione di cellule staminali emopoietiche (CSE) nel donatore familiare e non familiare per trapianto allogenico", redatta dalla Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) e Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) e approvata da CNS, CNT e Registro nazionale Italiano Donatori di Midollo Osseo (*Italian Bone Marrow Donor Registry*, IBMDR). Le nuove raccomandazioni si sono rese indispensabili, a dieci anni di distanza dall'ultima stesura, per fornire agli operatori del settore raccomandazioni in linea con gli standard nazionali ed europei. L'evoluzione delle conoscenze scientifiche, dell'organizzazione delle strutture che si occupano della raccolta di cellule staminali emopoietiche e della normativa dedicata alla donazione di cellule e tessuti ha reso doveroso il lavoro di revisione del testo, che rappresenta un punto di riferimento fondamentale per il sistema. Tra gli elementi di novità introdotti, il riferimento ai fattori di crescita di cui nel 2001 non si prospettava la possibilità di utilizzo e che oggi, invece, fa parte della pratica clinica. Inoltre, è molto importante che le raccomandazioni siano state condivise tra la società scientifica di medicina trasfusionale SIMTI e il gruppo italiano per il trapianto di midollo osseo GITMO, la prima per la titolarità nella gestione del donatore, l'altro per la titolarità nella gestione del paziente sottoposto a trapianto terapeutico.

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 18/11/2009, il CNS ha promosso, congiuntamente al CNT, la delineazione di un programma di visite di verifica delle Banche di sangue cordonale, finalizzato a verificare l'applicazione di requisiti di qualità e sicurezza nello svolgimento delle specifiche attività, requisiti dettati dalle norme vigenti di matrice europea e da standard tecnico-professionali di valenza internazionale. Tale percorso si è reso indispensabile per consentire alle banche della rete italiana di continuare ad erogare unità di sangue cordonale ai Centri trapianto degli Stati Uniti, sulla base delle disposizioni introdotte negli USA dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Il percorso è stato proposto alle regioni attraverso il coinvolgimento della Commissione Salute, che ha delegato due suoi gruppi tecnici, Sangue e Biobanche, per la sua definizione tecnica e approvazione. Il percorso delineato è stato approvato e questo ha determinato l'impegno del CNS e del CNT, congiuntamente a rappresentanti identificati dalle Regioni, a svolgere le visite di verifica presso le banche italiane. Nel 2011 sono state verificate 9/19 banche operative. Il CNS, congiuntamente al CNT, ha svolto attività di consultazione tecnica con i professionisti responsabili delle Banche Sangue del Cordone Ombelicale (SCO) e con l'IBMDR al fine di stabilire e rendere operativi nuovi standard qualitativi delle unità di sangue cordonale, in particolare per quanto riguarda la cellularità del prodotto alla raccolta e al bancaggio e la tipizzazione HLA (*Human Leucocyte System A*). 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 111 richieste e fornito altrettanti pareri. Ancora nell'ambito delle attività trapianto logiche, 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 Joint Accreditation Committee ISCT (*International Society for Cellular Therapy*) & EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) (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 2011, due visite di verifica. Il CNS ha partecipato all'organizzazione e allo svolgimento del secondo Corso di formazione per ispettori esperti su raccolta e processazione delle cellule staminali emopoietiche, che si è svolto a Firenze in modalità residenziale per due giorni.

Nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali da donatore *unrelated*, il CNS è membro di una commissione, istituita dal Registro IBMDR, per la verifica documentale dei Registri regionali e dei Centri Donatori autorizzati dal Registro nazionale. La verifica si completerà nel corso del 2012 e consentirà all'IBMDR di mantenere la certificazione di conformità rilasciata a livello internazionale dalla *World Marrow Donor Association* (WMDA).

Nel mese di novembre si è svolta la riunione plenaria tra i Presidenti nazionali e regionali delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, i responsabili dei Servizi Raccolte Convenzionate (SRC) per le attività trasfusionali, il CNS e il Ministero della Salute, in vista della predisposizione del Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2012. Nell'ambito dell'incontro, il CNS ha presentato i principali dati di attività del quadriennio 2008-2011 relativi a produzione, consumo, trasfusione, invio plasma alle industrie farmaceutiche incominciando a delineare lo scenario 2012 per quanto riguarda l'autosufficienza. Nell'anno 2011 la produzione delle unità di globuli rossi è stata incrementata dell'1,5% rispetto al 2010 (2.612.894 unità nel 2010 vs 2.653.136 unità nel 2011), superando la quota di incremento previsionale dello 0,5%. Tale incremento non è comunque stato sostanziato da un contenimento del consumo di globuli rossi che ha anch'esso superato l'incremento previsionale quantificato dell'1,5%, toccando l'1,9%. Per quanto riguarda la programmazione 2012, è previsto un incremento della produzione e del consumo di globuli rossi dello 0,6%. Il quantitativo di plasma inviato alla lavorazione farmaceutica nel 2011, per cui era previsto un incremento dell'1% rispetto al 2010, ha registrato un incremento dell'1,1%; la programmazione per l'anno 2012 si pone come obiettivo un incremento del 2,8% attraverso una sostanziale revisione dei modelli organizzativi regionali e interregionali per la gestione del percorso plasma-plasmaderivati e l'apertura del mercato ad altre aziende per la lavorazione del plasma nazionale.

#### *Settore tecnico-scientifico*

Nel corso del 2011 sono state portate avanti le attività inerenti ai seguenti progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- Il progetto "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) e allestimento Preparazioni di Riferimento comprensivo di: tecniche di amplificazione genica; tecniche sierologiche; sviluppo di preparazioni di riferimento HCV RNA, HIV RNA, HBV DNA, WNV RNA e di un pannello per HBV DNA. Sono stati condotti due esercizi per le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (*Nucleic Acid Test*, NAT) e uno per le tecniche sierologiche, che hanno coinvolto tutti gli ST della rete italiana sedi di laboratorio implicato nella qualificazione biologica. L'esercizio relativo alla diagnostica WNV NAT

ha coinvolto gli ST delle aree regionali ad elevata circolazione virale nel periodo estivo-autunnale.

- 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*), randomizzato e a singolo cieco, finalizzato alla valutazione dell'incidenza del *bleeding* grado  $\geq 2$  in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard, ha proseguito la sua attività di ricerca e l'arruolamento di pazienti programmato.
- Il progetto CCM per la 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 malattie e delle sue complicanze, è proseguito anche nel 2011. Dopo un'attenta ricognizione dei riferimenti normativi di settore, sono state prodotte due raccomandazioni/Linee Guida per la programmazione dell'assistenza socio-sanitaria alle malattie emorragiche congenite (MEC) e per l'accreditamento istituzionale dei Centri, al fine di garantire risposte assistenziali, adeguate e omogenee su tutto il territorio nazionale ai pazienti affetti da tale patologia e, allo stesso tempo, di fornire alle Regioni strumenti per l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei costi del trattamento farmacologico sostitutivo.
- Il progetto "Raccolta e studio dei dati dell'attività di bancaggio di sangue placentare per trapianto allogenico nelle banche italiane di sangue da cordone ombelicale. Sviluppo dei sistemi di qualità delle banche pubbliche", in collaborazione con la Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico è proseguito anche nel 2011 perseguendo l'obiettivo di un monitoraggio delle attività delle banche pubbliche (ITCBN).
- Il progetto "Bancaggio e trapianto di cellule staminali di cordone ombelicale: analisi del registro internazionale Eurocord", in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze, CNT ed Eurocord, è stato finalizzato alla raccolta di dati relativi alle modalità di bancaggio delle Unità utilizzate per trapianto per analizzare le variabili laboratoristiche che influenzano il risultato clinico. Il progetto si articolerà in: i) creazione di un database con accoppiamento di dati utili per unità trapiantata/outcome del trapianto; ii) individuazione di variabili significativamente associate all'esito del trapianto; iii) stesura di linee guida per l'affinamento del processo di bancaggio; iv) divulgazione dei risultati del progetto su riviste internazionali.
- Il progetto "Raccolta, analisi e valutazione dei dati di distribuzione dei prodotti medicinali plasmaderivati", in collaborazione con l'Università degli studi di Milano, Dipartimento di Medicina del Lavoro L.A. Devoto.
- 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 EOMM; ii) il progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, EOMM, e con il Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SIMT), Azienda Policlinico Umberto I, Università di Roma Sapienza, relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria (*Hereditary Spherocytosis*, HS) e valutazione delle lesioni da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito; iii) il progetto sul ruolo della via di segnalazione beta-adrenergica nella

cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro il collaborazione con il Reparto di Farmacologia cardiovascolare, FARM; iv) il progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con BCN e con gli SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.

#### *Settore sicurezza trasfusionale*

Come per il precedente biennio, anche nel 2011 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. A fronte dello scenario epidemiologico che ha caratterizzato l'estate del 2010, il CNS ha condiviso con le Regioni Veneto, Lombardia ed Emilia-Romagna e con il Ministero della Salute la necessità di consolidare le attività di sorveglianza entomologica e dei casi umani neuro-invasivi da WNV nelle Regioni con documentata circolazione del virus. Inoltre, il CNS ha condiviso la decisione di introdurre a partire da luglio, e fino alla fine di novembre, il test WNV NAT nello screening delle donazioni di sangue raccolte nelle province di Mantova, Rovigo, Venezia, Bologna, Ferrara, Modena e Reggio Emilia, allo scopo di acquisire ulteriori informazioni relative alla circolazione del virus. Parallelamente a queste disposizioni è stata assunta la decisione di non introdurre alcun criterio restrittivo di selezione dei donatori di sangue transitati anche solo per una notte nelle suddette province, ma di riservare tale disposizione solo in caso della segnalazione di caso umano confermato di malattia neuro-invasiva da WNV e limitatamente all'area provinciale interessata da tale segnalazione. Nel corso della stagione estivo-autunnale 2011 sono stati notificati 13 casi di malattia neuro-invasiva da WNV nelle province di Treviso (sei casi), Venezia (uno), Belluno (uno), Udine (uno), Nuoro (uno) e Oristano (uno), a dimostrazione che il virus ha circolato in Italia anche in territori non ricompresi tra quelli delle Regioni Veneto e Emilia-Romagna, come negli anni precedenti. Sono stati anche rilevate quattro donazioni WNV NAT positive (due in provincia di Treviso e due in provincia di Venezia). Il CNS ha attivamente partecipato al gruppo di lavoro della CE per la definizione di un *Preparedness Plan* sul tema del WNV, che nella stagione 2011 ha fortemente interessato diversi Paesi europei. Nell'ambito delle attività correlate al miglioramento della qualità e della sicurezza delle attività di qualificazione biologica delle donazioni di sangue ed emocomponenti, il CNS, in considerazione dell'introduzione per il terzo anno consecutivo del test WNV NAT, seppure in un numero limitato di Province italiane e per un periodo di tempo limitato, 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 due centri NAT situati in regioni considerate aree di sorveglianza per i rapporti di contiguità territoriale con le aree affette.

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 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 2011 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.

Nell'ambito del progetto *European Blood Inspection System* (EuBIS), a cui ha partecipato il CNS in rappresentanza dell'Italia, sono stati svolti, presso le aule dell'ISS, gli eventi seminariali e di formazione su "*Quality management and inspection criteria for blood establishment*". Il corso è stato dedicato alla conoscenza degli standard internazionali dei sistemi di qualità (GMP, ISO, CoE) e ispettivi (PIC/S) e della loro interrelazione. Molta importanza è stata data alle esercitazioni in gruppo e ai *role-play* per proporre una *common practice* nella conduzione delle ispezioni agli ST e UdR e sviluppare capacità di pianificazione delle ispezioni, analisi e valutazione dei rischi e delle criticità e gestione degli errori.

#### *Settore emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2010, 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. I dati nazionali sono stati inseriti, come da richiesta, nel report template "*Serious Adverse Reactions and Events*" (SARE) della CE e nel "*Global Database on Blood Safety (indicators 2010)*" della WHO. Nel 2010, le reazioni avverse alla donazione hanno riguardato principalmente sindromi vasovagali di tipo immediato e ritardato mentre le reazioni avverse dei riceventi sono state in massima parte manifestazioni allergiche e reazioni febbrili non emolitiche. Le reazioni segnalate con sintomatologia grave che ha richiesto procedure rianimatorie sono state nove (una anafilassi, una dispnea, tre edema polmonare non cardiogeno, una manifestazione allergica, uno shock anafilattico, due sovraccarico circolatorio); una reazione emolitica acuta da incompatibilità AB0 è stata la probabile causa del decesso di un ricevente. Gli errori trasfusionali notificati sono stati prevalentemente errori d'identificazione del paziente e di etichettatura sulla provetta; gli incidenti sono stati prevalentemente causati da errori individuali (66,3%). Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, i tassi di prevalenza e d'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e *Treponema pallidum* nei donatori sono stati calcolati in conformità a quanto prescritto dall'EMA nella linea guida riguardante i dati epidemiologici delle infezioni trasmissibili con il sangue.

Il CNS ha collaborato con il gruppo di lavoro della SIMTI per condividere e discutere i risultati dello studio gli attuali criteri di screening per la rilevazione dell'infezione da HBV nei donatori di sangue e emocomponenti. Dallo studio effettuato dalla SIMTI su 181 ST rispondenti (57% del totale), si è rilevato che nel 43% degli ST si effettua, oltre ai test di screening prescritti dal DM 3/3/2005 e successive modificazioni (HBV DNA, HBsAg), la ricerca degli anticorpi anti-*Hepatitis B core* (HBc) e che circa il 50% delle stesse escludono dalla donazione i donatori anticorpo positivi. Tenuto conto della non ottima specificità di questo test, del fatto che gli anticorpi anti-HBc sono presenti nei soggetti vaccinati, che non vi sono evidenze scientifiche di trasmissione di infezione da HBV da unità di sangue HBV DNA negative, si è pervenuti alla considerazione finale che l'esecuzione dei test prescritti per legge per la ricerca del virus assicura il miglior grado di sicurezza riguardo la possibilità di trasmissione dell'infezione e che l'utilizzo del test anti-HBc in fase di selezione del donatore non apporta ulteriori e giustificati vantaggi.

#### *Settore plasma e plasmaderivati*

Tenuto conto dei compiti e delle attività assegnati al CNS dalla normativa vigente, le attività del Settore plasma e plasmaderivati nel corso del 2011 si sono sviluppate in diversi ambiti. È stata condotta un'analisi del fabbisogno nazionale e della domanda di plasmaderivati ai fini della programmazione della raccolta di plasma e produzione di emoderivati, in accordo a quanto

previsto dall'art. 12 comma 4 e art. 14 comma 2 della Legge 21/10/2005, n. 219 e dall'art 26 comma 2 del DL.vo 261 del 20/12/2007. Tale attività si è svolta in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano, e ha richiesto il confronto dei dati presenti nelle diverse fonti dati disponibili (Tracciato del Farmaco, OSMED, Regioni, ecc.). Il CNS ha fornito un supporto tecnico-scientifico al percorso attuativo della Legge 219/05 in tema di produzione di farmaci emoderivati e importazione ed esportazione degli stessi, anche attraverso la partecipazione ai Gruppi di lavoro ministeriali, finalizzati all'emanazione degli schemi di decreti previsti dagli articoli 15 e 16 della Legge 21/10/2005, n. 219 e di quelli di cui alla Legge 26/2/2011, n. 10. Nell'ambito del coordinamento delle attività di formazione relative alla materia plasma e plasmaderivati il settore ha svolto un coordinamento tecnico-scientifico delle attività di formazione finalizzate al miglioramento della qualità e sicurezza del plasma italiano. In particolare è stato realizzato un seminario su "I requisiti del plasma italiano come materia prima per la produzione di medicinali emoderivati: il plasma master file" (2/3/2011), in collaborazione con gli altri Dipartimenti dell'ISS e l'AIFA. Il seminario in particolare ha affrontato il tema dei requisiti del plasma italiano come materia prima per la produzione di medicinali emoderivati, ha illustrato le normative, i percorsi e gli strumenti necessari per l'allestimento e la standardizzazione della documentazione relativa al PMF italiano, in modo conforme alle prescrizioni previste dalla normativa comunitaria. In seguito al seminario è stato realizzato un CD interattivo finalizzato alla formazione e comunicazione che, oltre alle interviste e alle relazioni del seminario, fornisce una raccolta completa degli atti normativi italiani e europei in materia di plasma ed emoderivati. Infine, sulla base dello stesso evento formativo, è stato pianificato un progetto di FAD con follow-up formativo. Nell'ambito dell'attività di supporto tecnico-scientifico per la gestione del *surplus* di intermedi e prodotti finiti originati da plasma italiano sono state intraprese iniziative volte a promuovere un utilizzo etico e razionale dei prodotti eccedenti il fabbisogno nazionale. È stata prevista l'allocazione dei prodotti (FVIII) messi a disposizione dalle Regioni presso un magazzino virtuale gestito dal CNS al fine di sostenere studi di ricerca e progetti umanitari internazionali e a tale scopo sono state avviate diverse forme di collaborazione: con la Fondazione Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano, con il Ministero della Salute e il MAE. Per conto di quest'ultimo, si è anche svolta una missione umanitaria a Benghazi (Libia) che ha richiesto un lavoro di programmazione, audit, stesura report e follow-up operativo con il Consolato italiano. Con la stessa ottica è stata favorita la compensazione interregionale delle eccedenze di FVIII e allestita la richiesta di esportazione in India dell'FIX eccedente delle Regioni Marche e Sicilia.

#### *Settore sistemi informativi*

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito dal DM 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale. SISTRA offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. A integrazione delle funzioni di anagrafica, dati di attività ed emovigilanza, nel 2011 è stata realizzata la bacheca nazionale attraverso la quale è stato possibile inoltrare le richieste di acquisizione di emocomponenti in situazioni di carenze non risolvibili su base programmatica e di comunicare la disponibilità alla loro cessione in situazioni di eccedenza. Ai sensi del Testo Unico per la compensazione interregionale della mobilità sanitaria per la cessione di emocomponenti labili, è stata realizzata la funzione per la contabilizzazione e produzione della matrice economica per la rendicontazione degli scambi in regime di mobilità sanitaria. È stata resa disponibile una funzione per la gestione di programmi di VEQ dei laboratori dei servizi trasfusionali indirizzati alla ricerca dei marcatori di interesse trasfusionale. Ai sensi del DL 9 novembre, n. 207, è stato attivato il programma di rilevazione dei livelli di applicazione dei requisiti di tracciabilità nelle strutture trasfusionali (REQST) dei donatori e delle donazioni

coordinato dalla Regione Emilia Romagna in sinergia con il CNS. Sono stati implementati strumenti informatici per la raccolta e analisi di dati trasfusionali allo scopo di raggiungere gli obiettivi previsti dalle norme vigenti.

La sezione delle Anagrafiche è stata compilata e validata dalle SRC, le informazioni rilevate sono state analizzate ed è stato prodotto un volume con le principali caratteristiche organizzative e strutturali delle SRC, degli ST e delle UdR gestite dalle associazioni di donatori volontari, il volume è ora in fase di discussione e valutazione per essere pubblicato. I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009 e 2010, sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e saranno oggetto di una specifica pubblicazione a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi tre anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di estrarre la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (PMF) indispensabile alle industrie di plasmaderivazione per poter lavorare il plasma italiano. L'attività della Bachecca nazionale da giugno a settembre è stata molto intensa: sono state inserite 131 richieste pari a 10.830 unità complessive. Nello stesso periodo sono state inserite 78 disponibilità alla cessione di emocomponenti per un totale di 10.216 e sono stati conclusi scambi per 5.973 unità. La produzione della matrice economica per la compensazione interregionale degli scambi di emocomponenti è stata effettuata tramite apposite funzioni di SISTRA e ha prodotto una rendicontazione pari a 14.138.432 euro. I primi dati relativi all'attività del 2011 indicano che sono avvenuti 509 scambi di unità di emocomponenti, di questi solo il 3% è ancora in via di approvazione, la trasmissione della matrice è prevista entro maggio 2012. In SISTRA vengono gestiti programmi di VEQ a cui hanno partecipato sia laboratori italiani che internazionali, per la ricerca dei marcatori virologici strategici in medicina trasfusionale con metodiche di biologia molecolare e sierologia. Per il Progetto REQST è stato realizzato il software per la rilevazione dei dati, è stata rilasciata la prima versione che è attualmente in beta test fino a febbraio 2012 presso gli utenti autorizzati.

Nell'ambito del progetto sull'applicazione dei requisiti normativi relativi all'implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con SISTRA, è stato organizzato, congiuntamente da Ministero della Salute, CNS e Regione Puglia, il Corso di formazione "La gestione dell'Emovigilanza con SISTRA". Il corso, realizzato in ripetute edizioni sul territorio nazionale e rivolto ai coordinatori e ai referenti informativi regionali, è stato fonte d'informazione e formazione sulle funzionalità del sistema di rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale.

Nell'ambito del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei servizi trasfusionali, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse" sono state conferite undici borse di studio per la costituzione di un team operativo, soggetto a formazione specifica e coordinato, avente come obiettivi specifici la costruzione di "mappe" nazionali dei livelli di applicazione dei requisiti e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le unità di raccolta gestite dalle associazioni e federazioni dei donatori e dai servizi trasfusionali. La raccolta di tali informazioni saranno utili, oltre che ai fini dei processi autorizzativi e di accreditamento e dei processi ispettivi e misure di controllo previsti dall'art. 5 del DL 261/2007, anche al monitoraggio delle situazioni di non conformità rilevate e alla preparazione della reportistica istituzionale. È stato tenuto un corso di formazione per i vincitori delle borse di studio in data 13/12/2011.



*Settore comunicazione e formazione.*

La città che ha ospitato la Giornata Mondiale del Donatore di Sangue del 14/6/2011 in Italia è stata Torino, per sottolineare come questo gesto solidale possa rappresentare un valore fondante per l'idea di Nazione, creando vitali forme di convivenza fra diverse identità, all'insegna di una cittadinanza "universale". Anche la Mole Antonelliana, il monumento simbolo della città, sarà "vestita" per l'occasione e ricorderà dall'alto dei suoi 167 metri, quanto sia importante partecipare attivamente alla crescita di una cultura del dono. D'altra parte, raggiungere l'autosufficienza in materia di sangue è interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile, dunque iniziative come questa ci aiutano a comprendere il significato di lavorare in squadra con un obiettivo comune che supera i localismi e ci pone come Paese intero di fronte alla sfida di garantire a tutti i cittadini cure appropriate e sicure. In Italia vengono trasfusi quotidianamente oltre 9.000 emocomponenti tra globuli rossi, piastrine e plasma, per un totale annuo di circa tre milioni e mezzo a cui corrispondono circa 2.600.000 donazioni di sangue intero e altre 500.000 in aferesi. I donatori attivi sono quasi 1.700.000, ma rappresentano solo il 4,4% della popolazione in età potenzialmente idonea: possiamo fare di più, specie fra le nuove generazioni. L'occasione non è stata solo celebrativa, ma anche propositiva, ovvero tesa a coinvolgere attivamente i partecipanti attraverso format e intrattenimenti che stimolino sia la curiosità ad informarsi, per scoprire come "guadagnare salute", sia la partecipazione per migliorare il proprio stile di vita, magari diventando donatori di sangue. Sabato 11 giugno, le Officine Grandi Riparazioni, già sede delle Mostre di Esperienza Italia, è divenuta l'inedita "Crime Scene" dove i partecipanti divisi in squadre avevano il compito di scoprire l'identità del colpevole, coadiuvati da esperti in scienze forensi, nell'ambito delle quali, lo studio delle proprietà del sangue, talvolta costituisce la svolta investigativa. Presso la Sala Duomo è stato proposto "Bellessere italiano", talk show su ritratti e stili di salute. Parlare di corretti stili di vita fa pensare a programmi punitivi, invece si tratta solo di operare scelte consapevoli che non facciano perdere il buonumore ma, anzi, aiutino a "guadagnare salute", ne sanno qualcosa i donatori di sangue, campioni di vitalità e benessere. Se ne è parlato insieme ad esperti di medicina dello sport e alimentazione, psicologi, medici trasfusioneisti e giornalisti dell'area fitness, esaminando ricerche ma ascoltando anche testimonianze e pareri di chi dona e di chi non lo farebbe mai. Domenica 12 giugno, l'appuntamento è stato a Parco Ruffini, in tenuta sportiva per partecipare ai giochi e alle performance acrobatiche allestite nell'area attigua alla fontana del parco. Per chi non se la fosse sentita di arrampicarsi o misurarsi con attività atletiche, sono stati proposti percorsi di "allenamento", cioè quiz e sfide enigmistiche per testare la propria conoscenza sul sangue e le sue funzioni vitali. Per tutti in distribuzione materiale informativo per imparare a leggere gli esami del sangue e migliorare con poco la propria salute. Martedì 14 giugno, nella fastosa cornice di Palazzo Madama, la cui Sala del Primo Senato è stata messa a disposizione per questo evento, si è svolto un incontro per rappresentare, attraverso la narrazione di alcune esperienze degli "attori" del sistema sangue, come nasce e si sviluppa il "senso" dell'autosufficienza sangue in Italia attraverso il valore della (do)Nazione. Sono stati presenti studiosi ed esperti di scienze sociali, giornalisti e tanti volontari a cui è rivolto il ringraziamento simbolico da parte della cittadinanza intera per il loro contributo di responsabilità civica.

## 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 Comunità Europea. Propone modelli organizzativi e linee guida di accreditamento delle strutture trasfusionali e controlla, in sinergia con le Regioni e Province autonome, 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 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 delle 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 ed emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti ed emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.

- Settore sicurezza trasfusionale  
Attraverso una continua interfaccia con il settore tecnico-scientifico svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischio: le malattie 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 fattori critici e 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 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 02/2008 in merito all'adozione di corrette procedure di etichettatura delle Unità di plasma, nonché promuove il percorso finalizzato alla piena rispondenza 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 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 L. 1/4/1999 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. 91/1999 dal Presidente dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali (CIR) o Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in tre grandi aree (Area Medica, Area Sistema informativo trapianti e Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali) cui afferiscono i diversi uffici. Le funzioni affidate al Centro dall'art. 8 comma 6, L. 91/1999 si sostanziano: i) nella cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai Centri regionali o interregionali per i trapianti ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle 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. 91/1999), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il CNT sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi target interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (Amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione online (sito web, newsletter, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (call center, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei professionisti che operano nel settore (rianimatori e coordinatori a vari livelli, medici di medicina generale, operatori ASL,

ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i trapianti, istituita dall'art. 9 L. 91/1999, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi. I recenti interventi normativi (DL.vo 191/2007 e DL.vo 16/2010) in tema di cellule e tessuti hanno conferito al CNT ulteriori funzioni e compiti. lo stesso infatti, in collaborazione con le Regioni è attivo nei programmi di controllo e di sorveglianza degli istituti dei tessuti e delle cellule nonché dei centri di PMA.

## **Resoconto attività 2011**

Nel corso dell'anno 2011 il CNT ha conseguito ottimi risultati in termini di aumento delle donazioni e diminuzione delle opposizioni come lo dimostrano i dati 2011 pubblicati sul sito [www.trapianti.ministerosalute.it](http://www.trapianti.ministerosalute.it). I buoni esiti sono in particolare dovuti ai programmi specifici dedicati al settore delle rianimazioni e dei coordinamenti locali. La sensibilizzazione degli operatori è avvenuta attraverso programmi formativi dedicati e quella dei cittadini attraverso programmi di comunicazione, svolti anche in collaborazione con il Ministero della Salute e le associazioni di volontariato. Nel corso del 2012 si sono andate strutturando numerose attività legate al settore delle cellule e tessuti, attraverso intensificazione dei programmi di formazioni per gli operatori delle banche delle cellule e tessuti e per quelli dei centri di PMA nonché attraverso l'ideazione e strutturazione di un sistema informativo capace di raccogliere i nuovi flussi dati. Il CNT è stato, inoltre, impegnato in numerosi progetti e appuntamenti internazionali. Grande risalto, nel piano delle attività svolte, ha avuto il congresso NOTIFY organizzato in collaborazione con la WHO per il programma di controllo e sorveglianza a livello internazionale nel settore delle cellule e tessuti. Il CNT nell'ambito delle attività internazionali previste dall'art. 8 della 91/1999 ha partecipato con successo a diverse proposte europee di *Joint Action* nel programma *Public Health* dell'UE.

## **Descrizione delle aree**

### **Area analisi e valutazione statistiche**

Si occupa di:

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

### **Area medica**

Si occupa di:

- *Procurement* organi e tessuti
- Coordinamento attività di donazione e trapianto

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

### **Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali**

Si occupa di:

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

### **Area sistema informativo trapianti**

Si occupa di:

- Gestione sistema informativo trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- *Privacy* e sicurezza informatica
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

## SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20/1/2003 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 tecnico 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 GMP. 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 2011

### Settore I: Servizio Biologico

Nel 2011 l'SB ha collaborato all'attività dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, come previsto dal Piano Triennale 2009-2011. In particolare:

- Attività di controllo analitico  
Per la farmacovigilanza, il *batch-release* e il controllo *post marketing* su territorio nazionale, sono state sottoposte ai saggi biologici di sicurezza su farmaci e DM, 1.134 unità di campione. È stato rinnovato il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.
- Attività ispettiva  
Gli ispettori dell'SB, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di API e di medicinali destinati a sperimentazione clinica e/o terapie avanzate.
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali  
L'SB ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di micro-organismi geneticamente modificati (MOGM) (DL.vo 206/01) e sui dossier di autorizzazione al rilascio deliberato nell'ambiente di OGM (DL.vo 224/03).
- Sistema di Assicurazione della Qualità  
Tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, *Lymulus Amebocyte Lysate* (LAL) test e saggio dei pirogeni) è stata inserita tra quella svolta dagli OMCL dell'EDQM.
- Laboratorio di classe B  
Il laboratorio è stato oggetto di riqualifica secondo gli standard richiesti dalle norme UNI/EN/ISO 17025 per i laboratori di prova e dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza tra AIFA/ISS e AACC canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte con quanto stabilito dall'MRA.
- Attività di formazione  
È stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'AIFA e dell'SSN sulle tematiche; caratterizzazione e controllo degli MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM; attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con l'SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi previsti dal DL.vo 81/08: titolo X, rischio biologico.
- Attività tecnico/impiantistica  
Nell'impianto pilota sono state allestite le colture di microorganismi e di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le attività richieste dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri.
- Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata:
  - "Studio della formazione del biofilm in condizioni non funzionali del sistema di uptake dello Zn nel ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7"  
Nel 2011 è stato intrapreso uno studio preliminare sulla formazione di biofilm in ceppi mutanti per i geni coinvolti nell'omeostasi dello Zn. È stato misurato il biofilm in diversi terreni di crescita e matrici di adesione. I risultati hanno evidenziato che il mutante deletato per il gene *znuA* è capace di formare maggior biofilm rispetto al ceppo *wild type* in condizioni basali; un ulteriore elemento in grado di influenzare la



formazione del biofilm è la motilità cellulare che è risultata essere molto ridotta nel ceppo delecto rispetto al *wild type*.

- “Coinvolgimento dei geni cromosomali e profagici codificanti la Cu,Zn superossido dismutasi nella formazione di biofilm nel ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7”

Nel 2011 è stata studiata la formazione del biofilm nei mutanti delecti di una o più copie del gene *sodC*, che codifica l'enzima SOD in *Escherichia coli* O157: H7. Esperimenti nei quali è stata valutata la sopravvivenza del ceppo *wild type* rispetto ai mutanti a un *challenge* con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hanno dimostrato che cellule organizzate in biofilm sono in grado di sopportare concentrazioni 30 volte maggiori di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> rispetto alle analoghe crescite dei ceppi in placton, confermando l'importanza di tutti e tre i geni per la detossificazione di radicali liberi. Risultati diversi sono stati ottenuti valutando la capacità dei diversi ceppi di formare biofilm, in presenza di diverse concentrazioni di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nel terreno di crescita, mostrando il coinvolgimento del solo gene *sodC*, ma non dei due geni profagici, nella formazione di tale struttura. Tale risultato è stato confermato grazie alla microscopia elettronica, eseguita su campioni di biofilm trattati in maniera analoga; sono state inoltre osservate differenze strutturali tra il ceppo delecto del solo gene *sodC* e il ceppo mancante dei due geni profagici e il ceppo *wild type*, sia in condizioni basali che di stress ossidativo.

#### Settore II: Servizio Sperimentazione animale

Il Settore Sperimentazione animale nell'ambito dell'attività istituzionale prevista dal Decreto istitutivo n. 258/1992, ha svolto nel corso dell'anno 2011:

- Attività di valutazione delle richieste di autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo 116/1992 che regola la sperimentazione animale

Sono state espletate 256 richieste di autorizzazione in deroga, per un totale di 326 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. 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 responsabile unico del procedimento (RUP).

- Ottimizzazione della qualità della sperimentazione animale in ISS

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.

- Attività di assicurazione di qualità. È stata attuata una revisione delle procedure e si è stipulato un accordo anche con l'SPVSA per l'accreditamento di alcune prove, effettuate sugli animali, da parte di ACCREDIA.
- Attività di formazione che si esplica sia per il personale interno ISS sia in proiezione esterna. Sono stati organizzati, in proiezione esterna, un Corso sempre teorico-pratico organizzato per personale laureato e in proiezione interna, 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 e ha svolto attività di tirocinio per gli studenti della Scuola di Specializzazione sulla Scienza degli animali da Laboratorio dell'Università di Napoli.

– 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: Attività dell'enzima Q10 (BCN)-Tossicocinetica e valutazione della distribuzione tissutale di nano materiali di origine antropogenica per la caratterizzazione degli organi bersaglio per il testing genotossico (SPVSA); e con strutture esterne: Studio dell'efficacia antivirale/antinfiammatoria di nuove molecole (resveratrolo e glutazione) in un modello di infezione da virus influenzale (Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università Sapienza di Roma); - Studio di nuovi approcci terapeutici per la cheratite erpetica nel coniglio. (Policlinico Umberto I). Nel corso dell'anno è continuata l'attività di ricerca iniziata negli anni precedenti. In particolare: nel corso del 2011 è stato completato lo studio finalizzato a chiarire l'attività di retrotrascrizione negli embrioni murini preimpianto. Si è concluso il progetto in collaborazione con l'Università di Salerno e con il CNR di Roma sugli effetti antitumorali di inibitori della trascrittasi inversa (RT) di nuova sintesi. I risultati sono stati oggetto di una pubblicazione. Mentre sono in attuazione la collaborazione col FARM per definire gli effetti sulla proliferazione e sul differenziamento di linee tumorali umane della combinazione dell'inibitore RT efavirenz con l'inibitore delle pompe protoniche lansoprazolo e una collaborazione con la *Johns Hopkins University* (Baltimora, USA) il cui obiettivo è mappare sul genoma i nuovi eventi di retrotrasposizione che differenziano il tessuto tumorale dal corrispondente tessuto sano.

## Descrizione dei Settori

### Settore Biologico

Il Servizio Biologico trae la sua origine dal Centro internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza e costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario ottenute dai microorganismi tramite processi fermentativi in batch o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (verifica della sterilità e del contenuto in endotossine e pirogeni) sia su farmaci che su DM. Affinché l'Istituto possa svolgere tali attività, previste dalla Farmacovigilanza, 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, inoltre, 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. 206/01, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/03, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e le attività

di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/08 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 dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica e del sistema di *uptake* dello Zn in *E. coli*.

## **Settore Sperimentazione animale**

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

## SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20/1/2003 (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 *Wide Area Network* (WAN). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (*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'ISS, 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 2011

Nel corso dell'anno 2011 il SIDBAE, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

#### *Settore Informatico (SI)*

Il Settore Informatico 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 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 (*File Transfer Protocol* (FTP) *Secure*, FTPS).
  - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network*, VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, *Genetics of Healthy Ageing* – 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 XenApp 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 (SQL Server Integration Services) (extraction, transformation, and load, ETL) Piattaforma Integration Services per estrazione, caricamento e controllo dei dati.
  - Servizio di videoconferenza attraverso piattaforma web.
  - Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.
- Istituzionale
  - L'SI, 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 DM 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.
  - Partecipazione al progetto "European Multicentre Tics in Children Studies" EMTICS

- Servizi a pagamento  
Valutazione di conformità alla L. 4/2004 (Legge Stanca). Il SI è valutatore riconosciuto dal CNIPA.
- Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale)
  - Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.
  - Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
  - Gestione database di bioetica (SIBIL).
  - Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).
  - Gestione database dei termini *Medical Subject Headings* (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.

- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori.
- Applicativo Intranet per la gestione della sicurezza e salute del lavoratori (SSL).
- 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).
  - Registro sperimentazione EMTICS.
- Ricerca
  - Applicativi web per Laboratorio di Riferimento dell'UE (*Community Reference Laboratory*, CRL) per i Parassiti (CRLP).
  - Applicativo per il controllo dei dati per le SDO.
  - Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR).
  - Comunicazioni per l'EDQM.
  - Gestione della mortalità in Italia.
  - Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
  - Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.
  - Gestione e integrazione dati di un centro anti veleno (CAV).
  - Gestione informatica di 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 inerente a sostanze cancerogene.
  - Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).
  - Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS.
  - Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri Tumori italiani/europei.
  - Progetto per un sistema esperto da utilizzare per facilitare la diagnosi delle malattie rare.
  - 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 2011 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online e di fornitura di documenti non reperibili in Italia. Ha collaborato con l'SNLG e con il CNMR, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida e reperendo la relativa documentazione originale.

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>.

La banca dati Piramide, Periodici in rete dell'area medica, <http://www.iss.it/pira>, è stata aggiornata al 2011 con circa 300 nuovi periodici inseriti in PubMed dalla NLM.

Inoltre, in qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS il Settore ha organizzato presso l'Istituto due corsi di aggiornamento ECM sulle modalità di interrogazione del PubMed più due corsi per gli utenti interni; ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati.

Collaborazione con il Gruppo interdipartimentale Autismo dell'ISS. Organizzazione di un convegno per la presentazione del portale europeo Ethicsweb.

### *Biblioteca*

Nel corso del 2011 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 500 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 6.000 fascicoli (riduzione del 30% rispetto al 2010).
- 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 (118 prestiti, 302 solleciti).
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.710, di cui 489 a pagamento).
- Fornitura di documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (707).
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici Archivio Collettivo Nazionale 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.
- Pubblicazione del secondo volume del Catalogo del Fondo Rari, contenente i volumi dei secoli XVIII-XIX.
- Presentazione dei risultati finali del progetto di recupero del Fondo Rari, in un incontro con ricercatori e dirigenti dell'Istituto.
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.
- Corso ECM "La Biblioteca in rete: le risorse elettroniche in ambito biomedico" (10-12 ottobre), rivolto agli operatori dell'SSN.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN con gestione della convenzione con il Ministero della Salute per l'acquisizione delle risorse elettroniche per tutti i 56 partner coinvolti.
- Organizzazione VI Workshop BIBLIOSAN (1 /12/2011, Aula Convegni del Ministero della Salute) sugli strumenti del web 2.0.

La considerevole riduzione (quasi il 30%, rispetto all'anno precedente) dei fondi assegnati ha comportato ulteriori drastici tagli nella politica degli acquisti che hanno investito soprattutto il contratto relativo ai periodici, ormai dimezzato rispetto ad appena tre anni fa. L'impatto di tale



drastica misura è stato molto pesante in termini di servizio offerto all'utenza, riducendo in misura considerevole la disponibilità di materiali e documenti e dando luogo a forti lamentele da parte dei ricercatori. La biblioteca riesce a mantenere un livello qualitativo ancora accettabile in termini di offerta grazie alla partecipazione al sistema BIBLIOSAN che continua a garantire l'accesso a numerose risorse condivise grazie al finanziamento ministeriale.

#### *Settore Attività Editoriali (SAE)*

Nel corso del 2011 il Settore per le attività editoriali ha svolto le seguenti attività:

- Redazione, diffusione e stampa delle pubblicazioni ISS (*Annali dell'ISS*, *Notiziario*, *Rapporti e Congressi ISTISAN*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici*), opuscoli, poster, fotografie, materiale multimediale. Gli Annali dal 2011 hanno acquisito *Impact Factor* e un nuovo *Advisory Board* internazionale.
- Database bibliografico e archivio digitale D-Space ISS, controllo di qualità dei dati di pubblicazione e studio di modelli innovativi per diffondere la letteratura ISS secondo la logica dell'accesso aperto.
- Progetto europeo NECOBELAC (*Network of Collaboration Between Europe and Latin America-Caribbean Countries*, [www.necobelac.eu](http://www.necobelac.eu) FP7, *Science in Society*, coordinato dall'ISS, 2009-2012). Ha la finalità di promuovere la produzione, disseminazione e accesso aperto all'informazione scientifica e lo sviluppo di nuove collaborazioni in salute pubblica. La rete NECOBELAC comprende 200 istituzioni europee e latinoamericane che hanno partecipato a 33 eventi formativi sulle tematiche del progetto.
- Attività di interesse storico-scientifico, artistico e culturale con ricognizione di strumenti scientifici, raccolta di fotografie, ricerca di documentazione, catalogazione di beni di interesse storico e artistico (anche in collaborazione con il Ministero Beni e Attività Culturali).
- Promozione dell'immagine istituzionale con stand espositivi in eventi pubblici (*Ricerca Sanitaria*, Cernobbio; *Forum Risk Management* in Sanità, Arezzo; *Science Picnic*, Varsavia).
- Organizzazione di corsi di formazione in scrittura scientifica, anche ECM e per l'utenza interna (I lunedì dell'editoria).
- Divulgazione scientifica per le scuole, con incontri tra docenti e ricercatori ISS (Ciclo di incontri con gli insegnanti: I martedì scuola&salute).
- Cooperazione internazionale. Oltre al progetto NECOBELAC, è stato sviluppato un accordo di collaborazione triennale con la *Universidad Nacional de Colombia* (Bogotà) per ricerca, formazione, diffusione di informazioni in salute pubblica.

## **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 reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione in formato elettronico.

Realizza e gestisce basi dati tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: <http://www.iss.it/sibi/> e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: <http://www.iss.it/pira/>.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS, 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;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Il Settore partecipa come leader del *Work Package 4* al progetto europeo Ethicsweb <http://www.ethicsweb.org/>, per la realizzazione di un centro europeo di documentazione in bioetica.

## Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 6.000 informato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.

## Settore IV - Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici dell'ISS 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](http://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 2011, è stata pubblicata nella serie dei Rapporti Istisan (11/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2010", 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 SAE (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), del Sistema Contabile Integrato (SCI), 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 2011 sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Programma per la ricerca sanitaria finalizzata 2010 del Ministero della Salute.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2011 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative al presentazione delle “lettere d’intenti” e la successiva trasmissione ufficiale al Ministero della Salute dei progetti ritenuti congrui.

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.

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 nei primi mesi del 2011 ha collaborato per gli aspetti segretariati all’organizzazione delle riunioni dell’OIV, istituito con Decreto del Presidente dell’Istituto in data 10/5/2010. In data 3/3/2011 con Decreto del Direttore Generale dell’ISS è

stato costituito presso l'ISS il "Gruppo di lavoro per l'attuazione degli adempimenti previsti dal DL.vo 150/2009". La Segreteria della Presidenza ha quindi fornito al Referente nominato dall'ISS tutte le delibere e 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 2011

L'attività relativa all'anno 2011 è descritta di seguito:

#### – Formazione

L'Ufficio ha fornito il proprio sostegno metodologico e organizzativo a norma del Sistema di Gestione della Qualità (ISO 9001:2008) ai Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto per l'erogazione di 71 corsi con la partecipazione di 2.162 partecipanti e 55 convegni con circa 4.500 partecipanti. È stato inoltre predisposto il piano formativo ECM per l'anno 2012 che comprende 69 eventi (corsi e convegni): il piano potrà essere arricchito di ulteriori manifestazioni nel corso dello stesso anno 2012.

L'Ufficio ha partecipato con successo al bando dei progetti CCM 2011 del Ministero della Salute con la proposta "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione".

Il progetto mira a orientare l'offerta formativa futura dell'ISS al fabbisogno percepito dai sistemi regionali sanitari e a condividere con le Regioni approcci di formazione continua sostenuti da evidenze scientifiche di efficacia.

Nel corso del 2011 il corso "Piano formativo per il Ministero della Salute" è stato offerto in forma residenziale al personale dirigenziale del Ministero della Salute, in particolare del CCM.

I cinque Moduli prodotti sono stati sviluppati avvalendosi di metodologia formativa andragogica (tre dei cinque corsi sono stati sviluppati con il metodo didattico PBL). Le tematiche affrontate hanno preso spunto da elementi individuati come prioritari nell'ultimo PSN e hanno trattato i seguenti argomenti:

- il modello della *stewardship*;
- la transizione demografica;
- il modello di malattia cronica e il cambiamento nell'offerta dei servizi;
- le istituzioni europee, partecipazione del Ministero della Salute all'attività dell'UE, aspetti giuridici, tecnici, amministrativi, partecipazione ai progetti europei;

- l'attività contrattuale della pubblica amministrazione e monitoraggio dell'attività contrattuale: convenzioni e accordi, atti giuridici, relazioni e rendiconti, pareri e pagamenti.

I Moduli sono stati accolti favorevolmente dai partecipanti che in tre dei cinque corsi hanno potuto beneficiare dei crediti ECM previsti.

Sempre con il Ministero della Salute (Direzione della Programmazione sanitaria) è stata siglata, nel dicembre del 2011, una convenzione relativa a un percorso di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse e in particolar modo per la gestione dei piani di rientro. Le attività di dettaglio saranno definite con successivo apposito atto.

Le attività del 2011 hanno compreso attività di collaborazione con Regioni quali la Sardegna (formazione dei formatori delle strutture sanitarie regionali) e il Lazio (formazione sul rischio clinico). La collaborazione con la Regione Sardegna ha stimolato l'istruzione di collaborazioni specifiche con Aziende sanitarie della Regione (ASL di Lanusei e ASL di Carbonia-Iglesias) come descritto più avanti. Nell'ambito delle attività di convenzione con la Regione Lazio dal titolo "La gestione del rischio clinico come strumento di miglioramento della qualità assistenziale" è stato erogato in modalità FAD il "Corso di perfezionamento in gestione del rischio", indirizzato ai *risk manager* delle aziende sanitarie della Regione Lazio. Obiettivo del corso, iniziato il 31/12/2010 e conclusosi il 30/6/2011, è stato quello di fornire 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 attraverso un'appropriata gestione del rischio clinico.

È stata, come di consueto, estesa la collaborazione a diverse ASL per il supporto allo sviluppo di percorsi formativi efficaci. Con la ASL di Arezzo sono stati progettati interventi di formazione su tematiche ambientali per gli MMG che operano nel territorio della stessa ASL e formati alcuni formatori all'utilizzo del metodo didattico PBL. La ASL di Lanusei ha richiesto e organizzato in collaborazione con l'URE un corso specifico per i propri addetti alla formazione relativo all'utilizzo del metodo PBL. Con la ASL di Carbonia-Iglesias è stato predisposto un accordo di collaborazione per la formazione dei dipendenti del Dipartimento di Prevenzione sulle tematiche salute e ambiente.

Con il Centro dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) della ASL 2 di Perugia sono iniziate le attività preparatorie per l'organizzazione in ISS nel 2012 di una *Consensus Conference* nazionale sulla tematica dei DCA.

Con il CNMR dell'ISS si è continuato a collaborare per lo sviluppo di manuali e materiali didattici per la formazione sull'utilizzo dell'acido folico e la diagnosi precoce di malattia rara.

Nell'anno 2011 è stata attivata la seconda edizione del Master in Governo Clinico per la Medicina Interna, in collaborazione con l'Università LIUC di Castellanza, la FADOI e l'Università degli Studi di Firenze. La componente di FAD in gestione diretta dell'Istituto, ad alta interazione, espletata in modalità sincrona (aula virtuale) che si avvale della metodologia del PBL, avrà inizio a partire dal mese di marzo 2012. 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. Il corso, semestrale, utilizzerà un approccio di formazione mista (residenziale e a distanza: approccio didattico noto come *blended learning*).

Con il Dipartimento del Farmaco (Osservatorio, Fumo, Alcol e Droga) è allo studio un percorso FAD sulla tematica delle dipendenze. Sono state istituite due nuove convenzioni di collaborazione relative a percorsi di formazione in modalità FAD. La prima con l'Università Telematica San Raffaele Roma (UNISR) e la seconda con la Fondazione Fatebenefratelli. Per entrambe l'obiettivo è di raggiungere un vasto pubblico di personale sanitario (in servizio o ancora in formazione di base) sulle tematiche di sanità pubblica.

A livello internazionale si sono svolte attività di formazione nel progetto in Liberia finanziato dalla DGCS del MAE, implementato dall'Istituto. Nel corso del 2011 è stato organizzato un workshop per la definizione delle linee guida utili a rinnovare tutti i materiali dei corsi di laurea in base al nuovo curriculum approvato dal Senato Accademico della Università della Liberia. Si è continuato ad utilizzare la piattaforma *Open source Moodle* come *repository* per depositare e condividere tutti i materiali scaturiti dalle attività di progetto.

Nell'ambito del progetto *Governance Unit*, sviluppato in collaborazione con il *Medical Research Institute* (MRI), *Alessandria University*, nell'ambito del Programma Italo-Egiziano per la Conversione del debito è stato organizzato un workshop ad Alessandria d'Egitto per la presentazione del progetto e per la predisposizione della piattaforma Moodle al fine di condividere i materiali e metodi attinenti lo sviluppo del progetto con i partner locali. Sono allo studio lo sviluppo percorsi di formazione, anche in collaborazione di Università italiane, sulle tematiche attinenti alle attività del progetto.

- 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

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori proseguite con i Paesi industrializzati (Canada e USA), si sono mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione e in via di sviluppo (per esempio Cina ed Egitto), allo scopo del rafforzamento delle competenze o del rinnovamento organizzativo e strutturale; sviluppo di curricula formativi universitari in 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 a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con l'area dell'America Latina, dei Balcani e dei Paesi dell'Est Europa. Attivazione di un *Memorandum* di collaborazione con la struttura del Governo israeliano (MATIMOP) incaricata del trasferimento tecnologico dalla ricerca ai processi produttivi. Sono state discusse e abbozzate, con apposite missioni *in loco*, ipotesi di collaborazione con Paesi dell'area Mediterranea quali il Montenegro e l'Albania.

## Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2011, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 20 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 2.000 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

La Rassegna Stampa ha testimoniato l'attenzione dei media verso il nostro Istituto mostrando ben 2.560 citazioni su tutti i quotidiani nazionali. I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che ai risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale per le alte competenze tecniche e scientifiche.

Nel 2011 l'Ufficio Stampa grazie a un finanziamento del Ministero della Salute, promuove un progetto di comunicazione e sensibilizzazione "Sulle ali di Pegaso – un progetto per spiegare le malattie rare".

Nasce il volume "Controvento" scritto da Anna Mirella Taranto, capo dell'Ufficio Stampa, e da Domenica Taruscio, direttore del CNMR; centrato sulla medicina narrativa, questo libro raccoglie nove racconti ispirati alle esperienze di nove malati, frutto di incontri/interviste che hanno posto i pazienti in condizione di essere co-autori delle loro stesse biografie.

Dal volume "Controvento" nasce uno spettacolo teatrale che si è liberamente ispirato alle storie vere dei malati, programmato il 28/2/2011 al teatro Sala Umberto di Roma in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie rare, e porta per la prima volta in scena storie vere di pazienti affetti da malattie rare. La regia è di Paolo Triestino e sette autori, Gina Moxley, Gianni Clementi, Vittorio Franceschi, Mirella Taranto, Edoardo Erba, Simone Cisticchi e Spiro Scimone, hanno accettato di aderire con generoso entusiasmo a questo progetto, dando voce ai malati rari, alle loro famiglie e ai loro racconti di vita.

Il progetto ha visto coinvolti: il Comune di Salerno, replicando lo spettacolo al teatro Augusteo di Salerno il 7/3/2011; il Comune di Cosenza, che ha disposto nella sala espositiva del Museo dei Bretii e degli Enotri il volume di Controvento, fonte di dibattito al convegno dedicato; il teatro Nuovo Ambra nel quartiere Garbatella a Roma che ha replicato lo spettacolo nella settimana dal 4 al 9 ottobre 2011.

Inoltre, con la collaborazione del MIUR, sia il volume che lo spettacolo sono approdati negli istituti scolastici, nell'intento di "trasferire" nelle scuole italiane la giornata mondiale delle malattie rare e far convogliare le energie creative degli alunni in "prodotti" artistici ispirati a questo tema da realizzarsi nella massima autonomia, stimolando la creatività degli alunni su questa complessa problematica e favorendo assi portanti dell'educazione alla convivenza civile quali l'integrazione e la comprensione del "diverso".

Infine, per favorire la diffusione delle notizie relative al progetto, l'Ufficio Stampa ha attivato un profilo su Facebook "Sulle Ali di Pegaso", per creare degli strumenti per sensibilizzare istituzioni, parti sociali e Associazioni dei pazienti affetti da malattie rare.

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

La Tabella 1 esplica in numeri l'attività svolta dall'Ufficio Stampa nell'anno 2011.



Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2011

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	20	
Cartelle Stampa	20	
Interviste audio e video	520	
Agenzie Stampa nazionali	2150	
Rassegna Stampa	41140	(articoli lavorati)
Primi Piani ISS	2560	(articoli sulle testate)
	1100	(articoli sulle maggiori testate)
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	61	

## Unità di Bioetica

L'Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri al Presidente e ai Dipartimenti dell'ISS.

Ha fornito, per incarichi ricevuti dal Presidente dell'ISS, consulenze e pareri ufficiali al CSS, al Ministero della Salute, al CNS, al CNT e ad altre istituzioni.

Ha partecipato, come membro, al *Working Group on Ethical Issues di Alzheimer Europe*, contribuendo in particolare alla redazione di linee guida per la sperimentazione con persone incapaci di esprimere il consenso.

Ha partecipato, con l'incarico di esperto, al Gruppo Misto Comitato Nazionale per la Bioetica - Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNB-CNBBSV) e al gruppo di lavoro "La sperimentazione clinica nei pazienti che non sono in grado di esprimere il consenso informato" del CNB.

Ha partecipato al Gruppo di lavoro sulle cellule staminali cordonali della Pontificia Accademia per la Vita, su designazione del Presidente della stessa Accademia. Per tale lavoro il Responsabile dell'Unità di Bioetica è stato nominato membro Corrispondente della Pontificia Accademia per la Vita, e ha partecipato alle attività della stessa Accademia.

Ha partecipato, con l'incarico di esperto, al Gruppo di Lavoro "Gel piastrinico da sangue placentare" del CSS.

Ha partecipato, come membro a commissioni e gruppi di lavoro operanti presso il CNT: la Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti; la Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto di rene incrociato, la Commissione per la Definizione dei Criteri di Allocazione dei Reni, il Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie (DM 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, 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 *Ethics Advisor* incaricato per l'*European Research Council*, al progetto "The impact of DEMographic Changes on Infectious DisEases transmission and control in middle/low income countries, DECIDE", coordinato dall'Università Bocconi.

Ha partecipato, come esperto di bioetica, al progetto "BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure".

L'Unità di Bioetica ha svolto attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

Ha avuto la responsabilità della rubrica "Etica della Biologia" del periodico "Biologi Italiani" e il ruolo di membro dei comitati editoriali dei periodici *Clinical Trial Magnifier* e *Journal of Clinical Research and Bioethics*.

Nel corso del 2011 il responsabile dell'Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, che hanno contribuito in modo rilevante all'impact factor cumulativo dell'ISS. Ha inoltre svolto il ruolo di *reviewer* per varie riviste internazionali.

## DIREZIONE GENERALE

Nel corso del 2011 la Direzione Generale, in linea con quanto compiuto negli anni precedenti, ha svolto la propria attività affiancando ai compiti istituzionali, ai quali l'organo è deputato, una serie di azioni rispondenti agli obiettivi e ai processi individuati come preminenti nella realtà dell'Ente.

La Direzione ha dato seguito al lavoro, avviato già nel 2008, di innovazione organizzativa, di revisione e razionalizzazione dei processi amministrativi, di ottimizzazione dei procedimenti.

Nell'ambito dunque del filo conduttore che ha ispirato l'attività della Direzione sin dal suo primo approccio con la realtà organizzativa dell'Ente, si sono concretizzate le progettualità impostate.

L'innovazione organizzativa in particolare, sulla base della compiuta analisi delle criticità dei processi, è stata proiettata in parte anche sulle ipotesi di revisione dei regolamenti di organizzazione, quale quella attuata con DP 6/3/2009 istitutiva dell'Unità di Gestione Tecnica.

La Direzione ha dato attuazione a quanto previsto per le Pubbliche Amministrazioni dal DL.vo 150/2009 in materia di trasparenza, valutazione e merito. Con Decreto Direttoriale ha istituito il gruppo di lavoro permanente presso l'OIV operante nell'Ente con lo scopo di supportare lo stesso nell'applicazione degli adempimenti previsti dalla legge.

A perfezionamento dei suddetti adempimenti in materia di trasparenza il Direttore ha voluto approfondire il percorso volto ad interpretare il principio in questione non limitatamente in termini di conoscibilità degli atti ed esigenza generica di chiarezza, bensì come processo di più ampio respiro volto a garantire il buon andamento dell'azione amministrativa e gestionale.

In tal senso sono stati adottati una serie di comportamenti volti al coinvolgimento dei dipendenti e poi, più in generale, degli stakeholder dell'ISS.

Si sono tenuti due importanti eventi informativi rivolti a tutto il personale con lo scopo di rendere note e allo stesso tempo partecipate le scelte, i programmi, le azioni e le difficoltà dei molteplici interventi, effettuati dalle strutture deputate, in materia di sicurezza e salute dei lavoratori, di ammodernamento strutturale e tecnologico, di conservazione delle peculiarità storiche e archeologiche del nostro patrimonio architettonico.

Il percorso di trasparenza è sfociato altresì nella progettazione e redazione del Bilancio di Sostenibilità dell'Ente, realizzato da un gruppo di lavoro costituito da dipendenti afferenti alle strutture interne dell'Istituto in collaborazione con economisti della Luiss Business School.

La Direzione Generale ha inteso affrontare in un modo nuovo e scientifico allo stesso tempo la lettura e l'interpretazione dell'attività di ricerca svolta dalle eccellenze che operano presso l'Istituto. I benefici dunque, ma anche i fruitori, i fornitori, i collaboratori e i dipendenti che la fervente attività di ricerca nel vasto campo della sanità pubblica implica e coinvolge.

Ha inteso dunque approfondire e rendere nota la "Responsabilità Sociale" di un Istituto pubblico di ricerca, cosa esso faccia a beneficio dei suoi stakeholder, della comunità e del territorio, in aggiunta agli obiettivi istituzionali ai quali è deputato per statuto. E ha affrontato la rendicontazione di questa forma di responsabilità con la realizzazione del primo bilancio di sostenibilità di un Istituto di ricerca nel territorio nazionale.

Uno strumento che si è rivelato utile per costruire un'identità culturale aziendale e per migliorare il senso di appartenenza dei dipendenti all'organizzazione; uno strumento di monitoraggio dei risultati economico-finanziari, istituzionali e ambientali conseguiti dall'Istituto che ha consentito anche di effettuare il controllo della gestione, ovvero l'attività propria dell'organo Direzione Generale. Comunicazione agli stakeholder "esterni" delle dimensioni organizzativa, economico-finanziaria, sociale e ambientale dell'Istituto, ma altresì elemento di partecipazione e coinvolgimento degli stakeholder interni nella vita dell'organizzazione.

Lo studio ha permesso di evidenziare e di mettere in relazione tra di loro i risultati conseguiti dall'Ente nei settori differenti dell'amministrazione e della ricerca, settori che tradizionalmente camminano su binari paralleli ma che raramente si accostano, si confrontano e si conciliano. Sono emersi dunque i risultati di un'attività complessiva dell'ISS derivanti dalla sinergia di ambiti eterogenei. La riduzione del consumo energetico (-13%); la riduzione della quantità di rifiuti prodotti (-37%); la riduzione delle spese per acquisti di beni e servizi (-15%); l'incremento degli investimenti finalizzati al miglioramento delle condizioni di salute e sicurezza dei lavoratori; l'incremento dell'attività contrattuale seppur in un momento di generale recessione del Paese Italia; l'azzeramento dei contenziosi con i fornitori; la presenza significativa di personale femminile nei ruoli apicali finanche agli investimenti compiuti nell'innovazione organizzativa.

Con Decreto del 26/7/2011, in attuazione di quanto previsto nel collegato lavoro, legge 183/2011, il Direttore ha istituito il CUG dell'Ente, ovvero il Comitato Unico di Garanzia per le Pari Opportunità, la Valorizzazione del benessere di chi lavora e contro le discriminazioni. Anche l'istituzione di questo Organismo si colloca, seppur da un altro punto di vista, nel filone dell'esercizio della responsabilità sociale dell'organizzazione, nella sua tendenza alla promozione del benessere dei lavoratori quale condizione indispensabile per favorire anche l'efficienza, la produttività, la salute dell'organizzazione stessa.

A marzo 2011 la Direzione Generale, in intesa con la Presidenza dell'Ente, ha altresì istituito un "Gruppo di lavoro sulla medicina termale", dedicato all'approfondimento degli indirizzi della ricerca scientifica in campo termale, con lo scopo di valutare l'efficacia del metodo sia in quanto metodo di cura, sia in quanto metodo finalizzato a coadiuvare altre tipologie di cura, quali la fisioterapia, la terapia farmacologica, la medicina integrata ecc. Il Gruppo di lavoro produrrà delle linee guida sulle varie acque termali presenti nel nostro territorio nazionale rivolte a medici e ad operatori sanitari, riguardanti le specifiche indicazioni, le modalità di somministrazione, i principali risultati che si possono raggiungere con la somministrazione. L'Osservatorio Nazionale sulla Medicina Termale, presso l'ISS, poi sarà il principale strumento di monitoraggio in merito.

## **Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali**

Nel corso del 2011 l'attività della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali è stata improntata *in primis* all'attuazione del piano concorsi relativo al triennio 2010-2012, deliberato nel novembre del 2010 e autorizzato con DPCM del 30/11/2010.

In tal senso si è dunque provveduto a bandire varie procedure concorsuali, relative ai diversi profili professionali, la maggior parte delle quali è stata conclusa nell'anno.

Si è inoltre proceduto ad una attenta analisi incentrata principalmente sulle modifiche concernenti l'assetto normativo vigente in tema di trattamento economico dei dipendenti e di regime delle pensioni dei lavoratori. Particolare attenzione è stata quindi rivolta alle circolari che hanno disciplinato il turn over nella P.A. con la necessità di effettuare il calcolo del risparmio del personale cessato, al fine di proporre l'assunzione di nuove unità che ha comportato una valutazione delle disposizioni relative alle cessazioni e ai trattenimenti in servizio, disposizioni che sono mutate più volte nel corso dell'anno.

Sono state poi esaminate con particolare attenzione le disposizioni contenute nel DL 138 del 13/8/2011 convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 148 del 14/9/2011, che dispone l'obbligo, anche per gli Enti di ricerca, di procedere ad una nuova riduzione degli

uffici dirigenziali di livello non generale e delle relative dotazioni organiche, al fine di dare ad esse una corretta attuazione nel corso del 2012.

In particolare, di seguito, sono relazionate le attività che gli uffici della Direzione delle Risorse Umane e degli Affari Generali hanno svolto nel corso dell'anno 2011.

## **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 24/1/2003 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 2011, 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.;
- 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. 990/1969 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.

Inoltre, ha gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti ed 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.

Altresì l'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 RU 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;

- protocollo generale e archivio;
- ufficio postale;
- sorveglianza e portinerie;
- Ufficio del Consegretario.

#### *Relazioni con le Organizzazioni Sindacali*

Si occupa di:

- Sedute sindacali

Nel 2011 si sono svolte complessivamente 20 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti.

- Contrattazione integrativa su:
  - o opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/2/2002);
  - o opportunità di sviluppo professionale per ricercatori/tecnologi (art. 15 CCNL 7/4/2006);
  - o linee di indirizzo e criteri generale dei programmi di formazione, riqualificazione e aggiornamento del personale;
  - o abbreviazione fasce stipendiali ricercatori/tecnologi (sull'art. 8 CCNL 7/4/2006, biennio 2004/2005 e art. 16 CCNL 13/5/2009);
  - o orientamenti e linee di indirizzo su “conto terzi” (art. 19 CCNL 7/4/2006 e art. 20 CCNL 13/5/2009);
  - o benefici di natura assistenziale e sociale a favore del personale;
  - o formazione e aggiornamento del personale.
- Temi di natura non contrattuale:
  - o comunicazioni della Parte Pubblica sul programma triennale della trasparenza;
  - o consultazione sulle problematiche del precariato;
  - o consultazione su dotazione organica e programmazione triennale del fabbisogno di personale (art. 6 DL.vo 165/2001 e art. 14 DPR 70/2001), con particolare riguardo ai profili di Collaboratore Amministrativo Enti Ricerca (CAER) e Operatore Tecnico Enti Ricerca (OPTER);
  - o informativa sul piano assunzioni;
  - o informativa sulle somme relative a prestazioni non effettuate o comunque non spese dell'accessorio 2010;
  - o informativa sull'utilizzo dei locali di deposito in Via delle Messi D'Oro.

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 2011 sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio della dirigenza amministrativa dell'ISS – anni 2009 e 2010 – (sottoscritto il 23/3/2011);
- contratto integrativo su “Opportunità di sviluppo professionale. Progressioni del personale dei livelli IV-IX (art. 53 CCNL 21/2/2002, art. 8 CCNL 7/4/2006 e art. 4 CCNL 13/5/2009)” – (sottoscritto il 7/4/2011);
- 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) – (sottoscritto il 7/4/2011);
- contratto integrativo su “Indennità per responsabilità contabile” – (sottoscritto il 7/4/2011);

- contratto integrativo su “Progressioni di livello nei profili (art. 54 CCNL 21/2/2002 – art. 8 CCNL 7/4/2006, art. 4 CCNL 13/5/2009)” – (sottoscritto il 30/5/2011).

I contratti integrativi sono stati trasmessi, con relativi allegati, a:

- 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 2011 è stata sottoscritta la seguente ipotesi di accordo integrativo: “Ipotesi di contratto integrativo su: Benefici di natura assistenziale e sociale” – (sottoscritta il 10/11/2011).

L’ipotesi di contratto integrativo è stata trasmessa a:

- Dirigente amministrativo competente sulla materia 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 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.

In data 30/5/2011 è stata inoltre sottoscritta una “Informativa e presa d’atto sulla destinazione del fondo del trattamento accessorio per l’anno 2010”.

#### *Ufficio Protocollo e Archivio*

##### Dati quantitativi

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 2011, sono stati protocollati 25.061 documenti in entrata e 30.263 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 prelievamento 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 2011 ha raggiunto il numero di oltre 17.000 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.

Riorganizzazione della Gestione del Protocollo Generale – Con nota Prot. DRU173 dell’8/2/2011, è stato assegnato all’Ufficio II RU l’obiettivo “Riorganizzazione, anche attraverso la redazione di manuali e di procedure, della gestione della Sezione Protocollo Generale”, da conseguire nell’anno 2011.

L’esigenza di avere procedure di gestione del Protocollo Generale formalmente definite, oltre che al bisogno di certezza della attività quotidiana per il personale addetto a tale settore, risponde anche a prescrizioni normative generali previste proprio ad attestazione della qualità del servizio prestato.

Già il DPCM 31/10/2000 prevedeva infatti che tutte le amministrazioni si dotassero di un Manuale di gestione del protocollo che descrivesse il sistema di gestione dei documenti e fornisse le istruzioni per il corretto funzionamento del servizio. Seppure tale DPCM costituisce regolamento di applicazione di una norma abrogata, le norme prescrittive della necessità e del contenuto del Manuale hanno mantenuto vigenza e ragion d’essere.

La scelta dell’Ufficio II RU è stata di adottare non un unico manuale ma diverse procedure attinenti alla Sezione Protocollo Generale collocandole in un SAQ.

Si è quindi proceduto all’elaborazione di cinque documenti come di seguito definiti:

- Documento: DO AQ UffII 01 “Organigramma Nominativo dell’Ufficio II”;
- Procedura Generale: PGGEPG01 “Gestione delle Attività di Protocollazione”;
- Procedura Operativa: POGPE01 “Attività di Protocollazione in Entrata”;
- Procedura Operativa: POGPE02 “Attività di Protocollazione in Uscita”;
- Documento: DOAQP01 “Titolario di Classificazione”.

Il Documento Organigramma Nominativo costituisce una ricognizione del personale dislocato nelle varie Sezioni dell’Ufficio II ed è un presupposto per la attribuzione degli incarichi attribuiti al vario personale con l’individuazione dei responsabili delle rispettive Sezioni.

La procedura generale gestione delle attività di protocollazione contiene la descrizione complessiva della attività di protocollazione dei documenti. La sua destinazione è rivolta a tutto l’ISS e contiene anche una descrizione delle Aree Organizzative Omogenee (AOO) dell’ente.

Le due procedure operative attività di protocollazione in entrata e attività di protocollazione in uscita descrivono le singole fasi della procedura generale. Esse sono destinate al personale del protocollo generale e descrivono nel dettaglio le fasi lavorative quotidiane.

Il documento titolario di classificazione costituisce per la prima volta la formalizzazione delle classifiche usate nella attività corrente dell’ISS.

Il documento è stato redatto a seguito di una ricognizione delle classifiche adottate nel 2009 e 2010 e della loro incidenza quantitativa. A seguito di tale ricognizione si è proceduto ad eliminare le classifiche desuete previo contatto con le AOO interessate.

Le procedure, emesse nel mese di giugno 2011, sono state verificate e approvate il 20/12/2011 e sono in vigore dal 9/1/2012.

Posta Elettronica Certificata (PEC). L’Ufficio II RU gestisce la casella di posta elettronica certificata dell’Istituto. I messaggi ricevuti all’indirizzo PEC dell’ISS vengono inoltrati all’Ufficio Centrale di Protocollo per l’assegnazione alle strutture pertinenti.

Nell’anno 2011 sono pervenuti 901 messaggi di posta elettronica, di cui 724 provenienti da indirizzi di posta certificata.



- 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 2011 sono stati accettati 1.685 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 2.197 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 2011 sono state protocollate 14.180 fatture).
- Affissione all’Albo dell’ISS  
Nell’anno 2011 sono state effettuate complessivamente 126 affissioni all’Albo dell’ISS, di cui 37 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; 27 concernenti bandi di selezioni pubbliche del personale; 16 concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell’ISS; 29 concernenti bandi di gare di appalto; 13 concernenti la pubblicazione del Bollettino Ufficiale dell’ISS; due concernenti l’elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS e due di vario oggetto.  
I documenti affissi all’Albo, consultabili in formato cartaceo presso la Portineria Centrale di Viale Regina Elena n. 299, 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 2011 su tale articolo sono stati stanziati € 240.000,00.

#### *Ufficio del consegnatario*

L’Ufficio del consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni mobili e immobili destinati ad essere utilizzati durevolmente all’interno dell’Istituto.

In particolare, l’attività svolta nel 2011 ha comportato:

- 213 autorizzazioni per uscita di materiale;
- 3.294 cespiti inventariati (di cui 1.602 di 1<sup>a</sup> categoria, 1.035 di 2<sup>a</sup> categoria, 576 di 3<sup>a</sup> categoria, uno di 13<sup>a</sup> categoria e di 19<sup>a</sup> categoria);
- 1.242 cespiti cancellati dalle scritture inventariali (di cui 778 di 1<sup>a</sup> categoria e 464 di 3<sup>a</sup> categoria);
- 2.030 variazione cespiti.

Il Consegretario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di alcune tipologie di materiali di consumo destinati ai vari settori dell’ISS. Nel 2011 tali richieste hanno riguardato l’ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- prodotti chimici;

- bombole, azoto liquido e ghiaccio secco;
- prodotti tecnici (acquistati dall'Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori – UGTSPL);
- carta per fotocopie.

Dal primo gennaio 2010 gli acquisti di materiale monouso, vetreria e vario sono gestiti direttamente dai vari Dipartimenti e Centri nazionali, sulla base dei relativi contratti di somministrazione.

Dal Consegnatario dipende altresì il magazzino ricezione merci, che provvede alla ricezione, controllo e successiva distribuzione delle merci.

Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto; nel 2011 si è registrato il seguente flusso: 4.289 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, 51 documenti di materiali radioattivi e 1.387 altre causali di trasporto.

Recupero materiali elettronici per cui si richiedeva la cessione. Nell'ambito dell'Ufficio del consegnatario si è provveduto a creare sperimentalmente una sezione di recupero dei materiali elettronici per cui viene chiesta la cessione.

Negli anni precedenti infatti si era constatato che numerose richieste di cessione, motivate con la dizione fuori uso, erano relative ad apparecchiature elettroniche suscettibili di riparazione; la riparazione tuttavia non veniva richiesta perché onerosa, perché relativa a pezzi di ricambio non più presenti sul mercato o perché, essendo le apparecchiature datate, si preferiva acquistarne di nuove.

Si è quindi deciso di tentare il recupero di ogni utilità delle apparecchiature elettroniche per cui veniva richiesta la cessione.

La attività ha permesso il recupero di 69 apparecchiature elettroniche tra cui Personal Computer (sostituzione di monitor o Hard Disk guasti; installazione antivirus; installazione programmi e relativi aggiornamenti (XP; Office); installazione driver schede rete, video, audio; sostituzione alimentatore e pulizia ventola; formattazione PC; pulizia monitor e ripristino impostazioni fabbrica), stampanti (pulizia rulli), scanner (pulizia lastra e rulli), fax: (pulizia rulli), rilegatrici (pulizia foratrice).

#### *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 2011 sono state utilizzate 20 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 4.891 turni (di cui 97 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 2/12/2010 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.

A seguito di avvenuti trasferimenti/pensionamenti di unità di personale addette al lavoro notturno, nell'anno 2011 il servizio di sorveglianza notturna è stato svolto, per nove mesi, da sole nove unità di personale. Nell'anno 2011 sono stati assegnati, complessivamente, 1.464 turni.

### **Ufficio III. Trattamento giuridico del personale – Ufficio matricola, Gestione del contenzioso del lavoro e Provvedimenti disciplinari**

Con la presente relazione si intende fornire, sia pure sinteticamente, una visione di insieme dell'attività svolta nel corso dell'anno 2011 dall'Ufficio III RU con riferimento ai compiti allo stesso istituzionalmente demandati e alla propria organizzazione interna.

Ai sensi dell'art. 23 del DP 24/1/2003 come modificato dal DP 6/3/2009, all'Ufficio III "Trattamento giuridico del personale", incardinato nell'ambito della Direzione Centrale RU, sono attribuiti i seguenti compiti: "periodo di prova, inquadramenti; immissioni in ruolo; conferimento di funzioni dirigenziali; conferimento di incarichi; trasferimenti, comandi e collocamenti fuori ruolo; dispense e riammissioni in servizio; orario di servizio; part-time; buoni pasto; congedi permessi e aspettative del personale; assenze per malattia, pratiche medico-legali; pratiche infortuni presso l'Istituto Nazionale Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL); denunce e richieste di autorizzazione; anagrafe delle prestazioni; autorizzazioni allo svolgimento di incarichi. Ufficio matricola. Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro e per i procedimenti disciplinari".

Sotto il profilo dell'organizzazione interna l'ufficio si articola in specifici settori di competenza come di seguito si indica:

- Settore presenze

Il c.d. "sette presenze", sinteticamente, si occupa, con riferimento a tutto il personale dell'Ente, della monitoraggio/gestione della posizione dello stesso personale in rapporto alla fruizione di: congedi ordinari, congedi parentali, congedi di maternità, congedi straordinari, e permessi a vario titolo previsti e disciplinati da disposizioni di rango legislativo e contrattuale. Si occupa, altresì, della posizione del personale dell'Ente in rapporto ad eventi di malattia provvedendo all'acquisizione della relativa certificazione medica e alla richiesta di effettuazione di visite fiscali da parte delle competenti ASL.

Il settore ha mantenuto uno stretto rapporto oltre che con i dipendenti interessati anche con le strutture tecnico-scientifiche e amministrative di riferimento e con le strutture sanitarie pubbliche di volta in volta competenti in relazione ai diversi procedimenti. In particolare, nel corso dell'anno si è avviato un processo di riorganizzazione del settore che ha previsto anche l'attivazione di sistemi informatici di acquisizione delle certificazioni mediche in adempimento di recenti disposizioni legislative. Dati numerici

indicativi: sono state disposte circa 2.000 visite fiscali e adottati circa 300 provvedimenti a fronte dei diversi procedimenti espletati.

– Settore giuridico

Il settore giuridico si articola, a sua volta in specifiche aree di competenza:

- Posizione giuridica del personale e procedimenti disciplinari, inquadramenti, immissioni in ruolo, conferimento di funzioni dirigenziali, conferimento di incarichi, trasferimenti, comandi, collocamento fuori ruolo, distacchi, dispense e riammissione in servizio, aspettative per motivi di studio e ricerca e per periodo di prova, procedure di mobilità, predisposizione della dotazione organica, passaggio di posizioni stipendiali, altre attività correlate all'applicazione di disposizioni contrattuali quali la predisposizione dei bandi per l'espletamento delle procedure selettive di cui agli art. 53 e 54 CCNL. Gestione dei procedimenti disciplinari riguardanti il personale dell'Ente.

Il settore si occupa dell'espletamento di procedimenti complessi e dell'adozione dei conseguenti provvedimenti in applicazione di un'ampia normativa di rango legislativo e contrattuale riguardante gli istituti giuridici innanzi richiamati. Oltre ai numerosi procedimenti riguardanti le materie suindicate, in particolare, nel corso del 2011, si è provveduto, in collaborazione con la Direzione Centrale RU alla determinazione della dotazione organica dell'Ente, sono state attivate procedure di mobilità ex art. 30 DL.vo 165/2001, è stato predisposto il bando in applicazione dell'art. 53 CCNL 21/2/2002. Non sono stati attivati procedimenti disciplinari a carico di dipendenti dell'Ente di competenza dell'Ufficio. Dati numerici indicativi: circa 150 procedimenti trattati.

- Fruizione del part-time e dei benefici di cui alla legge 104/1992

La fruizione del part-time e dei benefici di cui alla citata legge, richiede l'espletamento di procedimenti che necessitano di particolare attenzione dovendosi tener conto di un'ampia normativa oggetto di interventi di modifica la cui applicazione incide anche, di riflesso, sul trattamento economico degli interessati. Numericamente sono state trattate, nel corso del 2011, circa 120 pratiche riguardanti il part-time e circa 214 pratiche riguardanti l'applicazione della legge 104/1992.

- Pratiche INAIL – Infortuni sul lavoro, infortuni *in itinere*, passaporti di servizio

Il settore in questione riveste aspetti di particolare delicatezza tenuto conto della normativa di riferimento che, a fronte, in particolare, del verificarsi di eventi di infortunio sul lavoro pone, in capo all'amministrazione precisi obblighi e conseguenti responsabilità di rilevanza anche penale in caso di inadempimento.

Dati numerici indicativi per l'anno 2011: 15 pratiche riguardanti infortuni sul lavoro e 25 pratiche riguardanti infortuni *in itinere*.

Si segnala che, a seguito di azioni di rivalsa, sono stati liquidati in favore dell'Amministrazione euro 75.625,62.

Altrettanto delicata è la gestione dei procedimenti volti al rilascio di passaporti di servizio nell'espletamento dei quali è necessario verificare la sussistenza delle autorizzazioni, di nulla osta, di eventuali intervenute scadenze in raccordo con il MAE. Dati numerici: nove pratiche per il rilascio, 13 rinnovi, 14 note verbali.

- Conferimento di incarichi di direzione delle strutture tecnico-scientifiche dell'Ente e procedimenti per la fruizione dei permessi correlati al diritto allo studio c.d. 150 ore.

Per l'espletamento dei procedimenti di conferimento di incarichi ai sensi del DP 24/1/2003, nel corso del 2011, sono stati rinsaldati stretti rapporti di collaborazione con le strutture interessate che hanno contribuito ad assicurare la tempestiva e corretta adozione dei provvedimenti di conferimento. Numericamente sono stati espletati procedimenti per il conferimento di 65 incarichi.

Per quanto riguarda la fruizione delle c.d. 150 ore correlate al diritto allo studio sono state trattate 24 pratiche riguardanti altrettanti dipendenti.

- Decurtazioni stipendiali

Effettuazione delle decurtazioni stipendiali a carico dei dipendenti dell'Ente in applicazione di specifiche disposizioni normative. A titolo esemplificativo, si citano le decurtazioni conseguenti alla fruizione dell'astensione facoltativa *ex lege* 53/2000, le decurtazioni conseguenti alla partecipazione ad eventi di sciopero, le decurtazioni a fronte di minore orario di lavoro effettuato non recuperato. Dati numerici indicativi: circa 3.500 interventi di decurtazione.

- Autorizzazioni allo svolgimento di incarichi ex art. 53 DL.vo 165/2001 e art. 58 CCNL 21/2/2002

La disciplina legislativa e contrattuale riguardante l'espletamento di incarichi soggetti ad autorizzazione ovvero a comunicazione da parte di dipendenti delle pubbliche amministrazioni è particolarmente complessa e assume aspetti di particolare delicatezza laddove venga a riguardare il personale con profilo di ricercatore o tecnologo appartenete agli Enti di Ricerca qual è questo Istituto. Nel corso dell'anno 2011 è stato attivato il sistema informatico di comunicazione alla Funzione Pubblica dei dati richiesti mediante inserimento degli stessi nel sistema PERLA P.A.

Dati numerici: circa 160 procedimenti.

- Contenzioso del lavoro

Il contenzioso del lavoro, da annoverarsi tra le materie di maggiore rilevanza attribuite alla competenza dell'Ufficio III RU, riveste aspetti di particolare complessità. Nel considerare, tra l'altro, che, ai sensi dell'art. 417 bis c.p.c.: " Nelle controversie relative ai rapporti di lavoro dei dipendenti delle pubbliche amministrazioni di cui al quinto comma dell'art. 413, limitatamente al giudizio di primo grado, le amministrazioni stesse possono stare in giudizio avvalendosi direttamente dei propri dipendenti", appare evidente come la gestione della materia richieda il possesso di una specifica competenza tecnica.

Nel corso dell'anno sono stati trattati diversi e delicati procedimenti contenziosi a fronte di ricorsi proposti avverso l'Ente. Per la difesa in giudizio ci si è avvalsi dell'Avvocatura di Stato con la quale questo Ufficio ha stabilito stretti rapporti di collaborazione provvedendo tra l'altro alla predisposizione delle memorie defensionali.

- Ufficio matricola

L'ufficio matricola, incardinato nell'ambito dell'ufficio III RU, rappresenta un centro di riferimento nodale. Presso l'ufficio matricola sono conservati gli atti e i documenti che riguardano tutto il personale dell'Ente dal momento di instaurazione fino alla cessazione del rapporto di lavoro.

Lo stesso ufficio provvede alla formazione e all'aggiornamento degli stati matricolari di ciascun dipendente, alla predisposizione e all'aggiornamento del ruolo, al rilascio del badge di ingresso. Provvede altresì all'elaborazione del bollettino ufficiale e cura l'espletamento delle procedure finalizzate all'erogazione dei buoni pasto. Sebbene non sia possibile tradurre appropriatamente in termini numerici l'attività dell'ufficio, concretandosi la stessa in gran parte in operazioni materiali, essa risulta particolarmente impegnativa per la grande quantità di documenti e dati che vengono trattati.

Nel corso dell'anno si è in particolare curata l'informatizzazione del settore al fine di consentire l'accelerare del processo di dematerializzazione mediante creazione di stati matricolari informatici.

## Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e di quiescenza

L'anno 2011 si è caratterizzato per un incessante susseguirsi di modifiche, spesso contraddittorie, all'assetto normativo vigente nelle materie di competenza, in particolare nel trattamento economico dei dipendenti e nel regime delle pensioni dei lavoratori.

L'Ufficio, oltre alle innovazioni normative, ha dovuto affrontare anche una serie di innovazioni applicative conseguenti al nuovo Codice dell'Amministrazione Digitale che ha incentivato la diffusione, ad ogni livello, di metodologie di lavorazione informatica e ha innescato modifiche procedurali volte a rendere più semplice e fruibile il dialogo di ogni potenziale utente con la PA.

Ne costituisce esempio l'adozione del cedolino unico per le competenze fondamentali e accessorie che ha determinato una profonda trasformazione dell'attività dell'Ufficio, in quanto, per consentire ai dipendenti una ricezione degli emolumenti mensile e trasparente, ha richiesto una differente organizzazione dei processi di lavoro, con l'utilizzo di nuovi programmi informatici appositamente sviluppati, con una diversa cadenza degli adempimenti e con un riassetto delle procedure contabili, finalizzate ad emettere un mandato unico che, a sua volta, ha comportato una revisione degli stanziamenti di bilancio. Tutto ciò ha reso ancora più evidente la disarmonia tra la gestione del personale con fondi stanziati direttamente sul bilancio, sia a tempo indeterminato che a tempo determinato, e la gestione del personale a tempo determinato gravante sui fondi di progetto che, in assenza di un capitolo unico come da più tempo si sollecita, ha comportato un ingente numero di mandati, fonte di uno straordinario aggravio operativo.

La struttura dei trattamenti erogati poi ha subito le innovazioni determinate dalla modifica delle dichiarazioni per le detrazioni familiari (che sono state trasferite ad apposita procedura sul sito del cedolino unico) e dall'introduzione del contributo di solidarietà per alcune soglie di reddito.

La politica dei tagli, oltre agli stipendi e accessori dei dipendenti, ha colpito anche gli organi collegiali e gli organi istituzionali con l'applicazione di decurtazioni e il relativo riversamento in conto entrate Tesoro, disposizioni che si sono presentate di non facile interpretazione, per cui si è dovuto attendere pareri e circolari esplicative.

Il riassetto degli Uffici dirigenziali con le nuove graduazioni ha inoltre comportato la revisione dell'indennità di risultato e la liquidazione dei relativi arretrati.

Molteplici richieste di dati economici e statistici hanno poi impegnato a lungo l'Ufficio che ha partecipato all'elaborazione del bilancio sociale, di statistiche per l'ISTAT, di più elaborate aggregazioni per il Ministero dell'Economia e delle Finanze con il c.d. conto annuale e con un nuovo sistema di monitoraggio mensile della spesa di personale articolata in ogni sua voce.

Particolare attenzione è stata quindi dedicata alle circolari che hanno disciplinato il turn over nella PA con la necessità di effettuare il calcolo del risparmio del personale cessato, al fine di proporre l'assunzione di nuove unità, che, a sua volta, ha comportato una valutazione delle ondivaghe disposizioni sulle cessazioni e sui trattenimenti in servizio, disposizioni che sono mutate più volte nel corso dell'anno, quando non si sono contraddette.

Il permanere dell'indennità di vacanza contrattuale, in sostituzione della contrattazione nazionale scaduta e rinviata al termine del periodo di blocco al 2014, ha portato, per di più, al parere dell'Istituto nazionale di previdenza per i dipendenti dell'amministrazione pubblica (INPDAP) del 20/7/2011, che ha imposto il computo del corrispondente valore negli emolumenti stipendiali, tale da obbligare l'Ufficio ad effettuare la riliquidazione delle pratiche di Trattamento di Fine Rapporto e Trattamento di Fine Servizio (TFR/TFS) del personale già cessato negli anni precedenti.

Per quanto attiene all'organizzazione dell'Ufficio stesso, oltre a lamentare, come di consueto, la irrazionale dislocazione su più edifici distanti tra loro, che rende molto labile la linea di comando e controllo, si segnala la carenza di risorse umane conseguente al trasferimento di una unità ad altra struttura e ad alcuni eventi personali che hanno comportato significative assenze, alle quali si è potuto sopperire solo con la meritoria collaborazione dei colleghi in servizio per fronteggiare il carico lavorativo.

La carenza, infine, di un budget proprio dell'Ufficio rende difficile portare avanti un serio piano di investimenti nei supporti strumentali e nella formazione per migliorare il servizio reso; si è potuto solo operare la sostituzione di due personal computer obsoleti e ottenere due scanner che sono stati destinati alla circolazione interna di documenti, così diminuendo l'impiego della carta stampata.

I dati produttivi relativi al trattamento economico fondamentale sono come segue:

<b>Finanziamento personale</b>	<b>N. Dipendenti gestiti</b>	<b>N. Emolumenti pagati</b>	<b>Decreti emanati</b>	<b>Operazioni (lotti) di revisione stipendi</b>
Fondi di bilancio	1.720	22.681	622	3.969
Fondi di progetto	279	3.446	-	812
<b>Totale</b>	<b>1.999</b>	<b>26.127</b>		<b>4.781</b>

<b>Tipo Emolumenti</b>	<b>N. Mandati</b>	<b>Importo €</b>
Stipendi e indennità accessorie	180	73.553.648,00
Dipendenti su progetto	448	8.853.369,44
IRAP	295	774.285,00
Contributi previdenziali	187	22.523.179,00
Contributi previdenziali dip. a progetto	595	2.962.515,73

Il settore, inoltre, ha fornito un contributo decisivo nello studio e redazione del bilancio di previsione, nell'analisi della spesa e nel trattamento economico dei dirigenti. Infine, ha prodotto dieci decreti per attribuzione indennità Responsabile struttura tecnica e quattro decreti per attribuzione indennità Responsabile Dipartimento/Centro.

I dati produttivi relativi al trattamento economico accessorio sono rappresentati come segue:

<b>Indennità pagate</b>	<b>Aggiornamenti Service Personale Tesoro (SPT) (lotti)</b>
27.140	568

Il settore ha inoltre gestito il trattamento economico del seguente personale in comando:

<b>Unità esterne presso ISS</b>	<b>Presso CNT e CNS</b>	<b>Dipendenti ISS presso altri ENTI</b>
20	4	13

I dati produttivi relativi al trattamento di previdenza e quiescenza sono rappresentati come segue:

Proiezioni pensione	Decreti rapporto di lavoro termine/proroga	Progetti pensione	Progetti quiescenza TFS/TFR	Riliquidazione pensione e TFS	Riscatti B.U.	Riscatti e ricongiunzioni
230	44	91	119	181	1	70

Il settore ha prodotto, inoltre, quattro decreti per riconoscere i benefici ex art. 80 legge 388/2000 e tre decreti di ricostruzione contributiva.

Sono stati, inoltre, inviati all'INPDAP 22 solleciti/notifiche relative a modifiche di situazioni contributive e 23 verifiche conseguenti ad istanze di riscatto/ricongiunzione.

I dati produttivi relativi al trattamento missioni, organi collegiali e incarichi ispettivi sono rappresentati come segue:

Capitolo	Descrizione	Indennità pagate	Mandati	Importi €
104	Missioni per servizio	66	66	43.739,06
156	Missioni per ispezioni	53	53	13.443,30
156	Compensi per ispezioni OVA	40	9	67.958,47
157	Compensi per ispezioni marchio CE	85	16	42.310,40
122	Organi collegiali istituzionali	132	47	494.011,83
153	Comitati e altri organi permanenti	14	7	14.171,00
153	Commissioni di concorso	473	138	114.678,99
103	IRAP	-	29	57.040,49
110	Oneri previdenziali	-	29	81.814,18

Al totale delle missioni di competenza dell'Ufficio devono aggiungersi altre 36 missioni per un totale di € 16.502,97 su altri capitoli, lavorate a supporto di altri Servizi in temporanea difficoltà gestionale.

Nell'ambito del settore sono state liquidate, a titolo di equo premio, anche 16 indennità ad unità esterne per un importo di € 20.281,72.

I dati relativi alle gestioni complementari sono rappresentati come segue:

Convenzioni	Operazioni con finanziarie	Operazioni con INPDAP	Aggiornamento ritenute sindacali	Aggiornamento banca dati dipendenti
7	15	44	766	400

Cause di servizio	Relazioni problematiche giuridiche e contenziose	Verifiche costi
8	7	118

Capitolo	Tipologia personale	Indennità	Mandati pagamento	Importo
141	Co.Co.Co. e Autonomi	22	13	57.575,13
141	IRAP	-	9	2.981,39
141	Oneri previdenziali	-	9	6.248,29
103	IRAP personale dip.	-	41	6.271.648,92

Le cause di servizio lavorate hanno determinato l'erogazione di un solo equo indennizzo.

Alle presenti attività deve essere aggiunta la gestione dell'assicurazione obbligatoria presso l'INAIL che ha comportato numerose pratiche e due liquidazioni per la polizza assicurativa.

Al settore è stata inoltre demandata la predisposizione di numerose tabelle e prospetti relativi alle previsioni di spesa e alle rilevazioni ex DL.vo 165/01 delle spese di personale.



Oltre ai compiti istituzionali, nell'anno 2011 l'Ufficio ha portato a termine anche alcuni obiettivi operativi, assegnati nel'ambito degli obiettivi strategici dell'Istituto, di cui si riportano sinteticamente il contenuto e i risultati:

- Obiettivo C.1 (integrazione informatica con altri uffici): l'obiettivo prevedeva, in cinque fasi, di migliorare l'efficienza e l'efficacia delle procedure tramite l'interconnessione delle banche dati e l'abbattimento dei tempi e dei costi operativi. Con tali finalità sono stati realizzati alcuni programmi, d'intesa con il SIDBAE, che hanno consentito di accentuare la trasparenza del cedolino con maggiori informazioni sulle retribuzioni erogate, ottenendo anche di dare una cadenza mensile agli emolumenti accessori. Le procedure sono così risultate, in conseguenza degli interventi realizzati, più rapide e più incisive, consentendo inoltre una maggiore conoscibilità degli andamenti di spesa.
- Obiettivo C.2 (rilevazione e analisi dei carichi di lavoro finalizzata ad una gestione connotata da efficienza, economicità ed efficacia qualitativa): l'obiettivo, invero assai complesso, era articolato in otto fasi e mirava allo svolgimento di una minuziosa analisi dell'organizzazione e delle procedure dell'Ufficio, finalizzata ad ottimizzare la gestione sotto i diversi profili dell'efficienza, dell'efficacia e dell'economicità. Nel corso dell'azione sono state analizzate le attività di competenza con l'ottica dello sviluppo produttivo, mediante l'individuazione di una serie di elementi, assunti come output significativi (il *core business* dell'ufficio) su cui parametrare una catena di indicatori. Intorno a questi, infatti, sono state strutturate le quantità attese di produzione, i processi presenti in Ufficio, analizzate le fasi operative e ripartite le attività secondo i settori, rilevati i carichi di lavoro e i tempi lavorativi, i costi di ciascun processo e poi di ciascun prodotto, per giungere, infine, alla revisione dei processi produttivi e alla più chiara definizione delle linee di responsabilità degli addetti.
- Obiettivo C.3 (creazione banca dati informatica per la pubblicazione nell'ambito della trasparenza): nel quadro delle misure per la trasparenza, introdotte dal DL.vo n. 150/2009, l'obiettivo, articolato in cinque fasi, prevedeva la messa a punto di una banca dati per la pubblicazione delle informazioni di interesse generale. Lo studio è iniziato con la ricognizione dei dati meritevoli di inserimento nell'apposita pagina web. Dello sviluppo dell'apposita sezione del sito si è fatta carico la competente struttura informatica, mentre l'Ufficio, con apposita funzione, aggiorna i dati di competenza.
- Obiettivo C.4 (predisposizione degli adempimenti attuativi al nuovo Codice dell'Amministrazione Digitale – CAD): l'analisi delle innovazioni introdotte dal CAD ha evidenziato che l'attuazione richiede tempi medio-lunghi, conseguenti all'adozione di disposizioni di dettaglio o comunque all'intervento di autorità esterne.
- Tuttavia lo spirito della norma, intesa a stimolare una pervasiva informatizzazione per migliorare il rapporto con gli utenti o per rendere più agili ed economiche le procedure, deve essere trasferito in ogni attività, anche la più elementare. Proprio in tale ottica *in progress* l'avanzamento dell'obiettivo si è focalizzata sulla riduzione dei supporti cartacei, per contenere i costi (diretti di approvvigionamento e indiretti di archiviazione) e per fluidificare l'azione, con l'utilizzo di due nuovi scanner mediante i quali acquisire i documenti in formato digitale e archivarli su appositi server, e sulla trasformazione di alcuni processi lavorativi manuali in programmi informatici nei quali elaborare i dati.

## Ufficio V. Organizzazione, formazione e sviluppo delle risorse umane

Per l'anno 2011, l'Ufficio V – Organizzazione, Formazione e Sviluppo delle Risorse Umane, ha ricevuto come assegnazione economica €. 24.972,89 sul Capitolo di bilancio 123.

Nell'ambito della formazione specifica, il Dipartimento SPVSA di concerto con il CRIVIB, ha organizzato un corso utilizzando docenti interni sul seguente argomento "Corso teorico-pratico avanzato. Conferma metrologica delle apparecchiature".

Il corso si è tenuto a maggio e hanno partecipato 25 dipendenti di questo Istituto.

L'ufficio scrivente ha provveduto a rilasciare gli attestati di partecipazione per i discenti, i docenti e gli esercitatori.

Invece, nell'ambito della formazione generale, si è proceduto alla realizzazione di un corso *in house* tenuto dalla Società Opera – Organizzazione per Amministrazioni.

Il corso si è svolto il 19/5/2011 affrontando come tematica ritenuta utile ai fini della formazione del personale "La riforma Brunetta ad un anno dalla riforma tra legge anticrisi (122/2010) e collegato lavoro (L. 183/2010).

Hanno partecipato 29 dipendenti di questo Istituto afferenti sia al profilo di Funzionario di Amministrazione, di Collaboratore di Amministrazione che al personale di ricerca e tecnico.

Nell'ambito dei rapporti con gli enti pubblici, si sono presi contatti sia con la Scuola dell'Economia e delle Finanze "Ezio Vanoni" sia con la Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione; con quest'ultima si è stipulata una convenzione riguardante l'espletamento di un corso dal titolo "Attuare la riforma della PA" rivolto ai dirigenti pubblici di prima e di seconda fascia.

Il corso si è svolto nel periodo compreso tra il 24 maggio e il 15 luglio presso la Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione, hanno partecipato due dirigenti amministrativi.

L'obiettivo del corso è stato quello di accompagnare la fase applicativa della riforma della PA, alla luce delle innovazioni introdotte dal DL.vo n. 150 del 2009, fornire una conoscenza generale sui principi generali e sulle finalità che riveste la riforma tra cui il sistema di misurazione e valutazione della performance organizzativa e individuale, i nuovi obblighi della PA in tema di trasparenza, integrità e anticorruzione.

Nel corso del mese di novembre è stato autorizzato un corso a catalogo verso società o enti, il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore. Il corso si svolgerà nell'anno 2012 ed è prevista la partecipazione di tre dipendenti.

## **Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio**

Per quanto concerne i concorsi e le assunzioni a tempo indeterminato:

### **– Concorsi pubblici**

Nella seduta del Consiglio di Amministrazione del 29/11/2010 è stato approvato il piano concorsi per il triennio 2010-2012, in particolare sono state deliberate 106 unità da mettere a concorso pubblico. Con DPCM la Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha autorizzato l'Istituto a mettere a concorso dette unità.

Nei mesi di marzo e aprile, dopo che il Consiglio di Amministrazione ha deliberato le relative modalità, sono stati banditi 18 concorsi per il profilo di Ricercatore e otto concorsi per il profilo di Collaboratore tecnico enti di ricerca.

Successivamente l'Ufficio ha proceduto a bandire due concorsi per il profilo di Tecnologo, uno per il profilo di Dirigente Tecnologo, un bando per otto posti per il profilo di Collaboratore di Amministrazione e un concorso per un posto di Funzionario di Amministrazione.

Ha provveduto, quindi, alla recezione, all'inserimento, e all'istruttoria delle domande pervenute (circa 2.000).

Ha provveduto, successivamente, alla predisposizione di tutti i decreti di nomina delle Commissioni esaminatrici con relative sostituzioni (34) e a convocare i relativi componenti.

Per l'espletamento delle prove scritte e delle prove pratiche è stato necessario reperire e affittare le aule sia all'interno dell'Istituto che all'esterno. In particolare sono state affittate delle aule presso le Università di Roma Sapienza e di Roma Tor Vergata.

I concorsi in questione sono stati tutti espletati e nel corso dell'anno 2011, si è proceduto al controllo formale degli atti di 18 concorsi e in corso il controllo dei rimanenti.

Sono state approvate complessivamente nove graduatorie di merito, che, una volta firmate, sono state pubblicate nel sito [www.iss.it](http://www.iss.it) come previsto dai rispettivi bandi di concorso. Inoltre si è proceduto ad inviare le richieste documenti per i vincitori.

Per procedere all'assunzione dei medesimi si è in attesa dell'autorizzazione da parte del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica e del Ministero dell'Economia e delle Finanze.

Per quanto concerne il piano triennale 2011-2013, l'Ufficio procederà, in primo luogo, una volta acquisita la suddetta autorizzazione all'assunzione dei vincitori dei concorsi pubblici suddetti e all'assunzione di idonei, già deliberata dal Consiglio di Amministrazione, nonché all'attuazione della programmazione fabbisogno del personale deliberata per detto triennio dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 30/11/2011.

In particolare detta programmazione prevede per i vari profili dell'Istituto, per l'anno 2011 l'assunzione di 109 vincitori dei concorsi suddetti e 24 idonei – per l'anno 2012 otto progressioni (art. 15 CCNL) e 33 assunzioni (vincitori e idonei) – per l'anno 2013 sei progressioni (art. 15 CCNL) e 15 assunzioni (vincitori e idonei).

Si procederà, altresì, una volta deliberate le relative modalità da parte del suddetto Consiglio, ad espletare il concorso pubblico a tre posti di Operatore tecnico – VII livello e il concorso ad un posto per il profilo di Tecnologo.

– Concorsi a Dirigente

Per quanto concerne le assunzioni a tempo indeterminato, per il profilo di Dirigente II fascia, sono stati predisposti i Decreti di approvazione delle graduatorie di merito dei concorsi in questione.

È stata chiesta, altresì, alla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica la relativa autorizzazione ad assumere i vincitori dei concorsi in questione.

Pertanto per quanto concerne il piano triennale 2012-2013, l'Ufficio procederà, una volta acquisita detta autorizzazione, all'assunzione dei vincitori dei suddetti concorsi.

– Disabili - Legge n. 68/1999

Si rammenta la nota del 14/06/2010 prevenuta dalla Provincia di Roma, con la quale la Provincia stessa ha trasmesso l'elenco delle cinque unità che l'Istituto doveva assumere ai sensi della legge n. 68/1999, previo superamento di una prova di idoneità, prevista dalla normativa in questione, con il profilo di operatore tecnico.

L'assunzione delle suddette unità rientrava nel piano di assunzioni del personale disabile stabilito nella convenzione del 6/5/2008 stipulata tra l'ISS e la Provincia di Roma.

Con decreto del Direttore della Direzione Centrale RU sono state dichiarate le suddette unità idonee a svolgere le mansioni del profilo di Operatore tecnico – VII livello e in data 16/12/2010, dopo aver ricevuto da parte delle ASL competenti, la documentazione necessaria, sono state assunte quattro unità, e nel mese di gennaio di questo anno si è proceduto all'assunzione dell'ultima unità, a seguito dell'acquisizione della certificazione utile.

In base alla convenzione suddetta, dopo la deliberazione del Consiglio di Amministrazione, l'Ufficio ha proceduto anche all'indizione di un concorso pubblico, riservato ai disabili, di tre posti di Operatore tecnico.

Sono pervenute circa 70 domande.

L'istruttoria delle stesse è stata effettuata ed è stata nominata la Commissione esaminatrice. Nel mese di dicembre 2011 è stata effettuata la prova teorico pratica. Il concorso è in corso di espletamento.

Tra le varie problematiche che il concorso in questione ha presentato, si evidenzia la necessità di reperire un esperto in labiolettura e interpretazione dei segni che ha dovuto affiancare un candidato sordo, durante l'espletamento della prova teorico pratica, come richiesto dalla normativa vigente.

L'Ufficio ha proceduto attraverso contatti con l'Ente Nazionale sordi che ha indirizzato l'Ufficio medesimo ad una società che offre questo tipo di servizi, che a sua volta ha fornito il nominativo della personale che ha poi effettuato questo servizio.

Si fa presente inoltre, che entro il mese di gennaio 2011 si è proceduto, come ogni anno, alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all'anno 2010, secondo le nuove modalità.

I dati relativi sono stati inviati, dopo aver proceduto all'accreditamento, tramite la procedura on line del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

Anche per il triennio 2012-2014 si procederà all'invio del prospetto informativo online e alla programmazione di assunzione ai fini della legge n. 68/1999.

In particolare nel corso dell'anno 2012 si procederà all'assunzione dei vincitori del concorso riservato per disabili.

– Contratti a tempo determinato

Nel corso del 2011 sono state pubblicate 104 selezioni per l'assunzione di personale con contratto a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca per i profili di Funzionario, Tecnologo, Ricercatore, Collaboratore tecnico enti di ricerca e Operatore tecnico, la maggior parte delle quali sono state espletate e si è proceduto all'approvazione delle relative graduatorie e all'assunzione di 101 unità di personale vincitore che hanno stipulato il relativo contratto individuale di lavoro.

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 174 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto in cui oneri finanziari gravano su progetti di ricerca.

L'Ufficio ha provveduto, altresì, al rinnovo dei contratti dei vincitori delle selezioni per l'assunzione di complessive 117 unità di personale e al rinnovo dei contratti del personale in possesso dei requisiti fissati per la stabilizzazione di cui all'art. 1, comma 519 della legge 27/12/2006 (legge finanziaria 2007) e all'art. 3, comma 92, della legge 24/12/2007, n. 244 (legge finanziaria 2008) (per un totale di 350 comunicazione agli interessati e agli uffici competenti).

Per quanto concerne il triennio 2012-2014, l'Ufficio procederà a bandire e ad espletare, ogni qualvolta il Consiglio di Amministrazione delibererà in merito, le selezioni a tempo determinato, all'assunzione dei relativi vincitori, nonché agli eventuali rinnovi.

– Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Nel corso del 2011 sono state assegnate 38 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, 45 borse di studio, assegnate negli anni 2008, 2009 e 2010, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

Per quanto concerne il triennio 2012-2014, l'Ufficio procederà, ogni qualvolta il Consiglio di Amministrazione e il Comitato scientifico delibereranno in merito, agli adempimenti relativi all'assegnazione delle borse di studio deliberate.

Rilevazione e analisi dei carichi di lavoro all'interno della propria struttura e conseguente riorganizzazione degli stessi in funzione di un razionale gestionale costituito dall'efficienza economica ed efficacia qualitativa.

Per quanto riguarda il suddetto obiettivo è stata effettuata la rilevazione e l'analisi relativamente all'anno 2011 per quanto concerne i carichi di lavoro dell'Ufficio.

È stata effettuata una rilevazione di tutte le procedure di competenza con la fissazione e la riduzione, ove possibile, dei relativi tempi.

Ai fini della predisposizione, del Programma triennale per la trasparenza e l'integrità della Pubblica Amministrazione, degli adempimenti volti alla creazione e all'aggiornamento di una banca dati finalizzata a rendere costantemente disponibili, mediante il servizio informatico, i dati di cui è obbligatoria la pubblicazione.

A tale proposito l'Ufficio VI – Selezione e reclutamento del personale e borse di studio ha proceduto, per la parte di competenza, in via preliminare, a trasmettere agli uffici competenti, in base a quanto richiesto, i dati relativi alle buone prassi in ordine ai tempi per l'adozione dei provvedimenti (art. 23, commi 1 e 2, della L. n. 69 del 2009) e alla redazione dell'elenco delle tipologie dei procedimenti di competenza dell'Ufficio medesimo, con l'individuazione dei tempi medi di espletamento, tenuto conto di quanto stabilito dal DL.vo n. 150/2009.

## **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 RE, 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'ISS, 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 di questa Direzione Centrale.

Tutto ciò premesso, si procede di seguito a riportare in maniera dettagliata le attività svolte nel 2010 dalle strutture afferenti alla Direzione.

## **Ufficio I. Contabilità e bilancio, servizi a terzi**

L'Ufficio I RE, Contabilità e bilancio, servizi a terzi, nel corso dell'esercizio finanziario 2011, in adempimento dei compiti ad uso demandati dal DP 24/1/2003 e successive modificazioni, ha provveduto a predisporre il bilancio consuntivo, approvato con delibera n. 1, verbale 101, del 12/4/2011, e il bilancio di previsione per l'anno 2012 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 1, verbale 106, del 15/12/2011.

Successivamente l'Ufficio stesso ha predisposto variazioni di bilancio approvate dal CdA rispettivamente con la delibera n. 2, verbale 102, del 26/5/2011 e con la delibera n. 4, verbale 104, del 12/10/2011.

Anche nel 2011 è proseguita sia l'attività di 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, nonché l'attività di formazione e supporto svolta dall'Ufficio I nel corso dell'esercizio finanziario 2011 a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto incaricati di procedere alla rilevazione contabile di acquisti di beni e servizi.

Relativamente al rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (Banca Marche), incaricato del Servizio di Tesoreria per conto dell'ISS, si rappresenta che, nel corso dell'anno 2011, le operazioni inerenti sono state sempre caratterizzate da puntualità e correttezza e, con modalità analoghe all'anno precedente, sono state poste in essere le procedure coordinate con l'Ispettorato Generale per la finanza delle pubbliche amministrazioni (IGEPA, Ministero Economia e Finanze) per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia.

Nel 2011 è stata attivata, di concerto con l'Ufficio III Contratti, la procedura finalizzata alla proroga, per il biennio 2012-2013, del Servizio di Tesoreria tenuto dall'Istituto di Credito Banca Marche.

In relazione, invece, alla gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per regolamento al controllo dell'Ufficio I – Contabilità e Bilancio, si evidenzia che questa è stata oggetto di verifiche da parte del Collegio dei Revisori (gennaio, aprile, luglio, ottobre) nel corso delle quali è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati.

In sede di verifica è stata, altresì, valutata positivamente la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento e l'attuazione dei controlli formali svolti dall'Ufficio I in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossioni o pagamenti. Inoltre è stata fornita costante rappresentazione delle risultanze contabili rilevate in contabilità generale e verificate con continuità dal Collegio dei Revisori.

L'utilizzo, nel 2011, di carte di credito e di bancomat, diretti alla semplificazione di acquisti online svolti tra i Dipartimenti e Centri e gestiti contabilmente tramite l'Ufficio Cassa, ha consentito il rispetto dei principi normativi relativi alla tracciabilità dei flussi finanziari, nel caso di specie di esigua entità, secondo le indicazioni della L. 136/2010.

Da ultimo si presenta il settore dei servizi a pagamento resi a terzi rilevando che, nel corso dell'anno in questione, si è continuato a svolgere, di concerto con i diversi responsabili di settore, la rilevazione delle attività di competenza dei diversi Dipartimenti e Centri dell'Ente e si

rappresenta che il totale dell'accertamento, a fronte delle somme derivanti da servizi a pagamento resi a terzi, risulta pari a € 3.368.459,65, mentre il totale riscosso risulta pari a € 2.813.523,21 come risulta dalla tabella qui di seguito esplicitata.

<b>Struttura</b>	<b>Accertato €</b>	<b>Riscosso €</b>
CSC	426.062,90	410.752,04
CRIVIB	883.071,91	841.292,95
CNMR	1.124,15	1.124,15
AMPP	715.613,68	529.279,98
EOMM	561.860,66	523.318,42
FARM	209.272,18	191.167,15
MIPI	93.449,05	45.921,20
SPVSA	233.972,57	220.519,04
TES	244.032,55	50.148,28
	<b>3.368.459,65</b>	<b>2.813.523,21</b>

## **Ufficio II. Affari fiscali**

L'Ufficio II RE, Affari Fiscali, nel corso dell'anno 2011, in relazione agli adempimenti fiscali previsti dalla vigente normativa, ha provveduto in data 1/8/2011 all'invio del Mod. 770S/2010 (p.i. 2009) integrativo, mentre in data 10/8/2011 è stato trasmesso il Mod. 770/2011 (p.i. 2010) sia nella versione semplificata che in quella ordinaria.

Sono stati, altresì, trasmessi in data 29/9/2011 il Mod. Unico 2010 (p.i. 2009) integrativo, il Mod. Unico 2011 (p.i. 2010) e la dichiarazione per l'Imposta Regionale sulle Attività Produttive (IRAP) 2011 (p.i. 2010), previa acquisizione, in tutti i casi, del prescritto nulla osta del Collegio dei Revisori dei Conti, il quale ha sottoscritto le predette dichiarazioni annuali.

Nel rispetto di tutti i termini di legge si è, inoltre, provveduto all'effettuazione 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. I suddetti versamenti sono stati sottoposti, con esito positivo, alle verifiche trimestrali del Collegio dei Revisori dei Conti.

Nel corso del 2011, la consulenza ai dipendenti è stata costantemente assicurata dal personale dell'Ufficio. A tale proposito, rileva il fatto che l'Ufficio ha condotto il controllo e la trasmissione all'SPT di 897 dichiarazioni dei redditi relative ai dipendenti dell'ente, di cui 121 congiunte.

Durante il 2011 è stata, ulteriormente incrementata la consulenza fiscale richiesta dagli uffici dell'Istituto nello svolgimento delle funzioni istituzionalmente affidate, in particolare, per quello che attiene l'applicazione del DL.vo n. 18 dell'11/2/2010, e delle successive modifiche introdotte, che ha sensibilmente modificato il DPR n. 633 del 1972.

## **Ufficio III. Contratti, Servizi e Spese in economia, Contratti all'estero**

Nel corso dell'anno 2011, nell'ambito delle attività di competenza dell'Ufficio III RE, Contratti, servizi e spese in economia, contratti all'estero, sono stati stipulati numerosi contratti relativi all'affidamento di servizi e forniture d'interesse per l'Ente.

In particolare, si è ricorso a procedure aperte e negoziate, tra cui la procedura aperta per l'affidamento del servizio di stampa, diffusione e gestione degli abbonamenti degli Annali dell'ISS in via di conclusione e l'accordo quadro per la fornitura di animali da laboratorio, aggiudicato in via provvisoria dalle società *CHARLES RIVER* e *HARLAN*.

Nel 2011 si è proseguito, anche nell'adesione alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., nonché ad acquistare beni sul mercato elettronico della PA per le attività di noleggio macchine fotocopiatrici; acquisto di toner; acquisto di PC e stampanti; acquisto carta per fotocopie; acquisto buoni carburante; approvvigionamento gasolio da riscaldamento; acquisto materiale di cancelleria.

Nell'ambito dell'ordinaria attività contrattuale, anche per il 2011, si sono adempiuti gli obblighi informativi di cui all'art. 7, commi 8 e 9 del DL.vo 12/4/2006, n. 163, provvedendo 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 nell'ambito del Sistema Informativo Monitoraggio Gare (SIMOG).

Le disposizioni di cui al "Regolamento di esecuzione e attuazione del DL.vo 12/4/2006, n. 163" stanno ricevendo compiuta applicazione e sono state adeguate tutte le procedure che disciplinano l'attività contrattuale dell'Ente.

Per quanto riguarda la gestione e l'aggiornamento dell'albo dei fornitori dell'Istituto, nel 2011 si è costituito il nuovo albo fornitori, che consente il ricorso ai soggetti ivi iscritti, per l'affidamento di servizi forniture di cui all'art. 125 del DL.vo n. 163/2006 e successive modificazioni e integrazioni.

Nel quadro delle disposizioni tese ad assicurare la tempestività dei pagamenti da parte delle Pubbliche Amministrazioni (da ultimo il DL 1/7/2009 n. 78, convertito con Legge 3/8/2009 n. 102), il 3/7/2011 la Presidenza del Consiglio dei Ministri ha adottato una direttiva che impone un preventivo obbligo di accertamento finalizzato a verificare che il pagamento sia compatibile con i relativi stanziamenti di bilancio e con le regole di finanza pubblica.

Va rilevato, peraltro, che le tempistiche di pagamento sono in linea con il termine di 60 gg. nella misura dell'85,8%. Le restanti tempistiche di pagamento (in particolare i pagamenti superiori a 81 giorni) riguardano, soprattutto, forniture di materiale librario, per le quali occorre acquisire (come previsto dalla norma) l'attestazione di regolare esecuzione da parte della Biblioteca che, visto il consistente numero di materiale librario acquistato, risulta particolarmente complesso.

Proprio alla luce delle profonde e significative innovazioni di cui la materia contrattuale risente per effetto delle continue modifiche, è continuata l'attività "formativa" dell'Ufficio III RE nei confronti del personale in servizio presso le strutture dipartimentali deputate alla gestione degli ordini e dei contratti facenti capo al Dipartimento. Tale attività si è concretizzata sia nello svolgimento di appositi incontri di aggiornamento, sia nella messa a disposizione, sul sito intranet dell'Istituto, di "facsimile" della principale documentazione contrattuale, da utilizzare per lo svolgimento delle procedure facenti capo ai Dipartimenti.

Tra le innovazioni intervenute nel 2011 si segnala la modifica delle soglie di applicazione in materia di procedure di aggiudicazione degli appalti relativamente ai lavori, servizi e forniture.

Nel contempo, il legislatore ha innalzato la soglia prevista dal Codice dei contratti al comma 11 dell'art. 125 (Procedura in economia).

A seguito di tale innalzamento il responsabile unico del procedimento (RUP) potrà affidare direttamente appalti di servizi e forniture il cui importo risulti inferiore ad Euro 40.000,00 (IVA esclusa).

#### **Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti**

Per quanto concerne l'Ufficio IV RE, Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, si fornisce un quadro di insieme delle attività di più significativo rilievo in ordine alle convenzioni e/o progetti aventi ad oggetto le attività istituzionali.



Con riferimento alla cooperazione e allo sviluppo, si è continuato nella gestione dell'accordo stipulato nel 2008 con la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS) del MAE, per la realizzazione in Sudafrica di una sperimentazione clinica di fase II del vaccino TAT, sviluppato dall'Istituto, nella lotta all'HIV/AIDS, nonché all'assistenza tecnica e formazione delle risorse umane locali necessarie in Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione dell'infezione da HIV.

Per quanto riguarda il Programma nazionale AIDS 2009-2010, nel corso del 2011 si è dato corso alla gestione dei progetti approvati dal Ministero della Salute nel 2010, con l'avvio di 39 progetti coordinati da ricercatori dell'Istituto, e la stipula di 99 accordi di collaborazione coordinati da enti esterni.

All'Istituto è stato inoltre destinato un importo di € 3.700.000, per il proseguimento delle attività di sperimentazione del vaccino contro l'AIDS/HIV.

Nell'ambito della collaborazione con il Ministero della Salute, nello specifico con il Dipartimento della Innovazione – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica, sono stati approvati, e hanno avuto avvio, otto nuovi progetti di ricerca finalizzata per un finanziamento complessivo di € 2.900.000,00, due progetti di ricerca sulle malattie rare, due progetti di ricerca sulle cellule staminali, e due progetti rivolti ai giovani ricercatori (under 40). Detti progetti vedono la partecipazione dell'Istituto quale destinatario istituzionale (coordinatore).

L'Istituto ha partecipato alla realizzazione dei progetti di ricerca finalizzata anche quale unità operativa, coordinato, in questo caso, da Regioni e Province autonome, dalle Agenzie per i Servizi Sanitari Regionali, dagli IRCCS pubblici e privati, dagli IZS (quali destinatari istituzionali).

Sempre nell'ambito della collaborazione con il Ministero della Salute, il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) si è avvalso, anche per l'anno 2011, dell'Istituto per la realizzazione del Piano nazionale della prevenzione 2010-2012, attraverso la realizzazione di specifici progetti di ricerca nell'ambito delle seguenti aree di intervento: sorveglianza epidemiologica innovativa; prevenzione universale; medicina predittiva; prevenzione nelle persone a rischio; prevenzione delle complicanze e recidive di malattia.

A seguito della partecipazione dell'Istituto al Bando Industria 2015 “Progetto di Innovazione Industriale Nuove Tecnologie per il Made in Italy” del Ministero dello Sviluppo Economico a sostegno della ricerca industriale, sono stati approvati e finanziati cinque progetti presentati da ricercatori dell'Istituto, unitamente a partner privati e pubblici, per un finanziamento complessivo di € 788.000,00.

Per quanto attiene i finanziamenti dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori di questo Istituto alla *Call for proposal* 2011, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato 13 progetti di ricerca, per un finanziamento complessivo per l'anno 2011 di € 999.000,00.

Relativamente al coordinamento del Programma straordinario oncologico nazionale (ACC), è proseguita la gestione del finanziamento (€ 30.000.000,00) sia a livello interno che soprattutto a supporto delle numerose unità esterne che collaborano allo stesso. L'ISS è infatti chiamato a coordinare ben 127 istituzioni partecipanti. Nel corso del 2011 si è provveduto, altresì, a verificare con il responsabile scientifico del Programma e i referenti del Ministero della Salute la possibilità di una proroga di 12 mesi. Questo ha comportato una serie di riunioni e di verifiche con tutte le amministrazioni degli enti.

Nel corso del 2011 è proseguita anche la partecipazione dell'Istituto ai finanziamenti dei vari programmi europei di cui i più importanti sono il *7th Framework Programme* e il *Second Programme of Community Action in the Field of Health* (2008-2013).

L'Ufficio ha continuato a sostenere i ricercatori nella stesura delle richieste di finanziamento utilizzando, sempre di più, parametri tipici della contabilità analitica.

Nel 2011 sono stati stipulati 42 nuovi contratti con la CE che si sono aggiunti a quelli già in essere e pertanto il personale è costantemente impegnato nel collaborare con le segreterie dei Dipartimenti nella gestione e rendicontazione del finanziamento.

Per migliorare tale gestione, il gruppo di lavoro, che si occupa dei finanziamenti europei all'interno dell'Ufficio stesso, ha partecipato ad un incontro con uno studio di revisori, esperti di contabilità europea, al fine di accrescere le conoscenze sulle regole di gestione di tali finanziamenti.

Si rappresenta inoltre che l'Ufficio IV, durante l'anno in questione, ha ricevuto tre ispezioni da parte delle società di revisione, incaricate dalla CE, per verificare la correttezza contabile delle spese rendicontate relative a cinque progetti di ricerca, di cui in due l'Istituto è stato coordinatore di altri enti.

Un grande impegno è stato profuso, altresì, nel supportare la gestione del finanziamento di due importanti progetti di ricerca che vedono l'Istituto coordinatore, di seguito illustrati.

Si tratta del *COFUND* e del progetto *EPISOUTH plus*. Il primo ha l'ambizione di coordinare la mobilità transnazionale dei ricercatori europei e quindi si è provveduto ad organizzare un bando internazionale per il conferimento di 51 borse di studio annuali su tematiche riguardanti l'oncologia. Il secondo progetto, vista la sua importanza, ha ricevuto un finanziamento da due Direzioni Generali della CE per un totale di euro 6.000.000,00. Questo comporta un lavoro pressoché quotidiano su tali finanziamenti.

Nell'anno 2011, inoltre, si è, sempre più, diversificata la partecipazione ai finanziamenti comunitari; l'Istituto è risultato vincitore di bandi pubblici per la prestazione di servizi emanati direttamente dalla CE.

Tra questi, si ritiene di citare i servizi da rendere come validatori di presidi medici verso l'EDQM, e di sostanze chimiche verso l'ECHA. Anche in questi casi l'Ufficio IV ha seguito tutte le fasi del bando predisponendo la documentazione necessaria e successivamente ne ha seguito la gestione.

Si segnala, quale novità assoluta, per l'anno 2011, il fatto che l'Ufficio IV ha coordinato i ricercatori nella presentazione delle *application* ai bandi pubblicati dalla *Bill & Melinda Gates Foundation*; tra le proposte presentate due sono state approvate, e pertanto finanziate.

La gestione di tali finanziamenti sta richiedendo notevole sforzo, sia per lo studio approfondito delle regolamentazioni degli organismi finanziatori, completamente nuove rispetto a quelle fino ad oggi conosciute, sia per la celerità dei tempi richiesti.

Anche la parte commerciale ha avuto, nel 2011, un leggero incremento per quanto riguarda i contratti stipulati con alcune società private europee quali la BIORAD e la Pfizer.

Tra le varie attività svolte nell'anno di riferimento, l'Ufficio IV ha seguito la stesura di due nuovi accordi di collaborazione, nati dalla cooperazione tra vari enti europei in occasione di precedenti finanziamenti comunitari e finalizzati alla creazione di strutture di eccellenza permanenti (EATRIS) o alla creazione di *Joint Research Unit* (GARR) per unire al meglio le conoscenze e ottenere maggiori possibilità di finanziamento.

Tra le attività svolte dall'Ufficio IV rientra anche la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato, con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione.

Leggermente in flessione, nell'arco temporale del 2011, si presenta il numero di collaboratori coordinati e continuativi cui siano stati conferiti incarichi, determinabili in circa 120 unità: proprio in tale settore si registra tuttavia la novità gestoria di maggiore rilevanza, a seguito dell'introduzione nell'ambito dell'art. 3, comma 1 L. n. 20/1994 della lett. f bis che ha

imposto da parte della Corte dei Conti il controllo preventivo di legittimità sugli incarichi di collaborazione conferiti dalle pubbliche amministrazioni.

L'Istituto, dopo un breve periodo di studio e riflessione della complessa tematica, ha provveduto all'adeguamento della procedura di attribuzione, finalizzata all'invio alla Corte della documentazione necessaria per l'ottenimento del visto preventivo di legittimità. Senza necessità di entrare nel dettaglio basti sottolineare come tale innovazione abbia comportato, a parità di risorse umane e strumentali, un aumento del carico di lavoro.

Sempre con riferimento agli incarichi di collaborazione resta opportuno segnalare, relativamente al settore previdenziale, come sia stato esteso alle collaborazioni coordinate e continuative il divieto di adibire al lavoro l'incaricata nei due mesi precedenti e nei tre successivi al parto, con correlata sospensione del rapporto e della relativa retribuzione, salvo alla stessa garantire un periodo di rinnovo non inferiore a 180 giorni. La disposizione è stata applicata in diversi casi anche nel corso dell'anno 2011.

Notevole risulta pure il numero dei lavoratori a tempo determinato con oneri a carico di progetti di ricerca, con una progressione in aumento dovuta alla necessità di fruire di tali posizioni lavorative per la conduzione tecnico/scientifica dei programmi di ricerca interessati e che ha raggiunto a fine 2011 il numero complessivo di circa 250 unità adibite alla realizzazione degli obiettivi progettuali. Di tutta evidenza il carico lavorativo sul punto assunto dall'Ufficio, che si è sostanziato nella costituzione e gestione degli impegni contabili gravanti i fondi progettuali.

Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto poi ricorso, attualmente in circa 120 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, i cui oneri finanziari ricadono su specifici progetti di ricerca.

Rientra in tale ultimo *genus* di attività la concessione di borse di studio nell'ambito della ricerca di farmacogenomica svolta da questo Istituto, che attualmente si concretizza nella gestione di circa 20 posizioni individuali, i cui programmi formativi prevedono per un certo periodo anche la permanenza presso strutture universitarie americane convenzionate.

Sono state altresì conferite, sempre per supportare le attività progettuali in cui l'Istituto è stato coinvolto, un ridottissimo numero di prestazioni professionali/occasionalmente con conseguente gestione fiscale e, in alcuni casi, correlati a prestazioni occasionali, anche previdenziale nell'ambito della gestione separata dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS).

## **Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico**

Per quanto concerne, infine, l'Ufficio V RE – Centro Elaborazioni Dati, Affari Amministrativi e Relazioni con il pubblico, si rappresenta che, nel corso del 2011, l'Ufficio ha provveduto alla gestione e amministrazione dei sistemi centrali e periferici e delle procedure di servizio dell'area contabile (Sistema Contabile Integrato, SCI) e dell'area presenze (*Time Work, Stop and go*).

In particolare, per quel che riguarda la gestione dello SCI, l'Ufficio V ha svolto le seguenti attività centralizzate: contatto con la ditta fornitrice che cura la manutenzione del software, con relativa responsabilità del procedimento; gestione delle segnalazioni di errore e supporto operativo, tecnico e funzionale agli utenti; installazione e test degli aggiornamenti delle procedure; gestione delle politiche di accesso, nel rispetto delle regole sulla sicurezza dei dati personali con generazione di nuove utenze e/o manutenzione delle autorizzazioni e dei profili dei circa 500 utenti attivi; parametrizzazione e controllo delle tabelle di base; gestione, verifica e invio certificato all'Agenzia delle Entrate, tramite supporto ENTRATEL, dei flussi telematici

relativi a pagamenti diversi, mediante utilizzo del software della Sogei (F24 Online, 770 Semplificato). In proposito si rappresenta che nel 2011 sono stati effettuati 22 invii; chiusure annuali di tutte le contabilità, delle missioni, degli ordini e dei magazzini; generazione del flusso telematico verso SPT per la comunicazione dei dati imponibili accessori liquidati ai dipendenti ai fini del conguaglio fiscale e previdenziale di fine anno e della generazione del Certificato Unico Dipendente (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 tale ambito, ha svolto le seguenti funzioni: contatto con la ditta fornitrice che cura la manutenzione del software, con relativa responsabilità del procedimento; assistenza tecnica e funzionale agli utenti (circa 60); assegnazione nuove utenze e gestione tabelle; 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; sviluppo di nuove funzionalità orientate all'accesso ai soli dati di pertinenza dei Dipartimenti/Centri/Servizi, installazione e manutenzione delle utenze; 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; manutenzione della procedura SPTDP (utility Client/Server di gestione della Spesa Personale Tempo Determinato su Progetti); gestione, creazione e invio telematico certificato delle denunce EMens (mensilizzazione telematica) verso INPS.

Relativamente, invece, alla gestione sistema delle presenze e del controllo accessi si evidenzia che tale sistema comprende sia i moduli applicativi software sia la gestione dell'impianto dei 29 tornelli di ingresso/uscita pedonali e carrai con relative apparecchiature informatiche di lettura cartellini e raccolta/trasmisione delle timbrature di ingresso e di uscita.

In questo contesto l'Ufficio ha svolto le seguenti attività: contatto con la ditta fornitrice che cura la manutenzione del software, con relativa responsabilità del procedimento; 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 200 utenze attive di gestione distribuite fra Ufficio III RU, segreterie, e portinerie e circa 2.000 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); registrazioni di rettifica dei periodi chiusi; estrazione dei dati di sciopero; chiusure mensili e annuali; calcolo mensile buoni pasto; generazione flusso e invio telematico degli imponibili buoni pasto verso SPT; 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.

In merito alla gestione delle relazioni con il pubblico si rappresenta che l'Ufficio fornisce 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 2011 l'Ufficio V ha posto in essere le seguenti attività: 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 DL.vo 196/2003 per il trattamento con strumenti informatici di dati personali sensibili e giudiziari; gestione diretta di alcune richieste di accesso ai documenti amministrativi.

Da ultimo, si ritiene opportuno segnalare che, nell'anno 2011, si è provveduto, in ottemperanza agli adempimenti di cui al DL.vo 15/2009, alla manutenzione e aggiornamento della sezione "Trasparenza e Privacy" del sito web ISS, con pubblicazione dei dati richiesti dalla norma e distinti per macro aree; alla redazione del Piano delle Performance 2011; alla redazione del Piano della Trasparenza 2011; alla raccolta dei documenti e gestione dei flussi di dati da e verso gli uffici; alla gestione dell'archivio di rete informatizzato; al mantenimento dei rapporti con l'Organismo Indipendente di Valutazione e con la CIVIT; alla manutenzione dei server installati; manutenzione delle operazioni di aggiornamento, salvataggio e sicurezza delle basi dati di competenza; al supporto tecnico per la soluzione delle problematiche legate alla funzionalità e alla manutenzione delle apparecchiature informatiche. Al riguardo si sottolinea che il numero annuo delle chiamate tecniche evase è di circa 400 (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; 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**

L'Unità di Gestione Tecnica Patrimonio Immobiliare e Salute e Sicurezza dei Lavoratori, direttamente dipendente dal Direttore Generale, nel 2011, ha perseguito nel lavoro avviato l'anno precedente su molteplici argomenti di sua competenza.

In particolare, i campi nei quali l'Unità ha svolto la sua attività sono i due settori istituzionali nei quali è articolata e cioè quello dei lavori di ristrutturazione e ammodernamento tecnologico e quello della sicurezza e della tutela dei lavoratori (DL.vo 81/08).

Per ciò che concerne il Settore Tecnologico-Manutentivo ha provveduto a redigere i capitolati speciali di appalto per permettere l'appalto dei seguenti servizi di manutenzione:

- manutenzione cappe chimiche;
- manutenzione dei P3;
- manutenzione degli impianti elevatori;
- manutenzione e conduzione delle centrali termiche;
- manutenzione degli apparecchi di condizionamento in ISS;
- manutenzione degli apparecchi frigoriferi in ISS;
- manutenzione degli impianti di acqua demineralizzata;

Si è provveduto in merito alla redazione dei Capitolati Speciali di Appalto (CSA) e di conseguenza alla predisposizione di tutta la documentazione necessaria per appaltare i servizi in questione, che sono stati affidati nella loro totalità nei tempi previsti.

Per ognuno degli appalti sono stati nominati tra il personale dell'Ufficio i relativi RUP che, dal momento in cui sono stati consegnati i servizi stessi, hanno iniziato l'attività di controllo e verifica delle prestazioni rese. Su alcuni servizi è stato effettuato un monitoraggio a campione per verificare la rispondenza tra le previsioni contrattuali e i servizi effettivamente prestati. In particolare sulla manutenzione degli ascensori in ISS è stato messo in atto un monitoraggio particolarmente attento, anche in considerazione dell'incidente occorso nel mese di ottobre del

2011. Tale incidente ha determinato una revisione pressoché totale dell'operato della ditta manuttrice e dell'operato del RUP. Il monitoraggio non ha evidenziato anomalie.

Anche l'appalto della manutenzione degli apparecchi di condizionamento è stato oggetto di verifica finale con il controllo della documentazione conclusiva riferita ai nuovi impianti installati nel corso dell'anno. Tale verifica è tuttora in corso ma da un esame a campione non si sono rivelate anomalie. È proseguita l'attività iniziata già nel 2010 di controllo e di autorizzazione di tutte le centrali termiche presenti in ISS, con l'invio della necessaria documentazione agli organi di controllo come INAIL e ARPA. Tale attività proseguirà per tutto il 2012. Anche in questo campo è stato individuato un Responsabile del Procedimento ed è stata predisposta tutta la documentazione necessaria all'affidamento dell'appalto, concluso con un accordo quadro biennale.

Tutti gli affidamenti degli appalti di servizi sono stati effettuati con procedure negoziate, in ragione degli importi inferiori alla soglia comunitaria, ad eccezione dell'appalto di manutenzione straordinaria e ordinaria degli apparecchi frigoriferi in ISS, affidato con una procedura aperta e tramite un accordo quadro triennale.

Quest'ultima è stata l'unica procedura che si è protratta oltre i tempi previsti, in ragione del ricorso, in sede di affidamento, di un partecipante. L'esito del ricorso è stato definito e infatti si è proceduto alla stipula dell'accordo quadro entro la fine dell'anno.

Al termine dell'anno risultavano quindi appaltati tutti i servizi di competenza della GTPSL entro i tempi previsti e soprattutto realizzando economie di gestione, in alcuni casi particolarmente significative (es. cappe chimiche valore dell'aggiudicazione pari al costo dei due anni precedenti e così tutti gli appalti con ribassi che non sono mai scesi al di sotto del 20%).

#### *Lavori di ristrutturazione, manutenzione, ecc.*

Nell'ambito del Settore Tecnologico-Manutentivo, oltre agli appalti di servizi rientrano tutti i lavori di manutenzione e di ristrutturazione del patrimonio edilizio dell'ISS. A questo proposito va osservato che il patrimonio edilizio dell'Ente, come più volte evidenziato, è particolarmente vetusto e avrebbe necessità di interventi radicali. In particolare dall'aprile del 2010 la GTPSL non dispone di un appalto di manutenzione edile per gli immobili dell'ISS. Infatti l'Ufficio ha prima predisposto un progetto per la manutenzione di un importo pari a quello precedente, ma tale importo non era reperibile nel bilancio dell'Ente ed è stato quindi necessario predisporre un progetto per un importo diverso. Tale intervento è stato inserito all'interno del programma triennale delle opere pubbliche e come previsto nel corso del 2011 si è provveduto dapprima alla redazione materiale del progetto definitivo, poi alla sua validazione. L'affidamento dei lavori avverrà presumibilmente nei primi mesi del 2012.

Anche per quest'ultimo progetto si è provveduto alla nomina del Responsabile del Procedimento, all'inserimento nel programma triennale e nell'elenco annuale dei lavori pubblici, nonché alla nomina del gruppo di progettazione. Il progetto così presentato è stato, come previsto dalla normativa, approvato e validato dal RUP dopo aver ricevuto da parte dell'Amministrazione la necessaria copertura assicurativa prevista dalla normativa. Per ogni progetto previsto nelle deliberazioni del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 21/12/2010 e del 26/5/2011 è stata predisposta l'attività di progettazione preliminare, definitiva ed esecutiva, così come previsto dalla normativa. Per tutti i progetti sono stati richiesti i pareri agli enti competenti prima dell'approvazione della progettazione definitiva.

In particolare si è provveduto alla progettazione definitiva dei lavori di manutenzione degli immobili dell'ISS, all'indizione della procedura negoziata e all'invio delle lettere di invito. L'aggiudicazione avverrà nel primo trimestre del 2012.

Si è provveduto alla redazione e alla presentazione del progetto definitivo dello spazio "Giardino d'inverno" alla Soprintendenza dei Beni Culturali. Le prescrizioni dell'Ente preposto

sono state recepite nel progetto definitivo nel corso degli ultimi mesi del 2011. A causa della prematura scomparsa del tecnico progettista non è stato possibile completare la progettazione esecutiva entro il 2011.

L'attività di progettazione comunque prosegue e sarà conclusa nei primi mesi del 2012.

In merito ai lavori di manutenzione straordinaria dei servizi igienici dell'ISS: si tratta di un intervento previsto nel programma di interventi urgenti in materia di sicurezza sul lavoro; in proposito è stato redatto il progetto esecutivo, in corso di validazione. Nel 2012 si provvederà all'approvazione del progetto e alla relativa gara di affidamento dei lavori.

È stato affidato l'incarico di progettazione della ristrutturazione dell'impianto di illuminazione d'emergenza. Per tale intervento si è convenuto in conseguenza della similarità dei temi trattati di unificare la sua progettazione con la ristrutturazione degli impianti elettrici. Si tratta, infatti, di due interventi che richiedono competenze simili sia per la fase di progettazione che per la esecuzione dei lavori e ambedue rientranti nel programma di interventi prioritari in materia di sicurezza che sono stati finanziati dal Ministero della Salute. Si è quindi provveduto ad accorpate i due interventi con un solo titolo la progettazione definitiva è stata completata e validata, e nel corso del primo trimestre 2012 si provvederà alla consegna della progettazione esecutiva e alla relativa validazione e approvazione.

Manutenzione straordinaria degli impianti elevatori: anche per questo intervento previsto dal programma triennale dei lavori pubblici si è provveduto a realizzare la progettazione definitiva dell'intervento. In conseguenza però dell'incidente accaduto ad una dipendente nel mese di ottobre, si è dovuta rivedere la progettazione eliminando i lavori su due impianti. La progettazione è comunque stata consegnata e sarà approvata nel primo trimestre del 2012.

Ristrutturazione degli impianti di climatizzazione a servizio dell'edificio 8 a: anche questo è un intervento, che rientra tra quelli prioritari in materia di sicurezza sul lavoro, si è provveduto alla progettazione definitiva. Nel corso del 2012 si provvederà alla relativa validazione e approvazione nonché alla materiale esecuzione dell'intervento.

Ristrutturazione degli impianti di condizionamento dell'aula magna: altro intervento rientrante nel programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro per il quale si è provveduto alla redazione della progettazione definitiva. La progettazione definitiva sarà approvata nel primo trimestre del 2012 e i lavori potranno essere eseguiti nel corso del 2012.

Per quanto riguarda la manutenzione straordinaria, risanamento conservativo e restauro delle facciate esterne degli immobili e il rifacimento degli infissi e superfici vetrate, (anch'esso rientra tra gli interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro) è stata stipulata una convenzione con l'Università di Roma Sapienza in cui è prevista la presentazione di uno studio di fattibilità per individuare gli interventi necessari. L'attività di progettazione è poi proseguita con la supervisione dell'Università e nel corso del 2011 è stata effettuata la progettazione preliminare dell'intervento. Si tratta di un'opera particolarmente complessa in quanto agisce su un immobile sottoposto a vincolo di Piano Regolatore Generale (PRG) del Comune di Roma (edificio rientrante nella carta della Qualità del Comune di Roma) e in un vincolo *ope legis* del Ministero dei Beni Culturali poiché trattasi di edificio realizzato da oltre 50 anni.

Anche in questo caso è stato ritenuto opportuno unificare i due interventi, in considerazione dell'azione sulla facciata principale, ed eseguire i lavori in maniera contemporanea, conseguendo risparmi nella loro esecuzione.

Ristrutturazione dell'impianto di condizionamento dell'edificio 21: trattasi di un intervento previsto nel programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro e finanziato dal Ministero della Salute. Nel corso del 2011 si è provveduto alla redazione della progettazione definitiva dell'intervento e nel corso del 2012 potranno iniziare i lavori in questione.

Lavori urgenti necessari all'ottenimento del certificato di prevenzione incendi sull'edificio principale. I stralcio: anche in questo caso ci troviamo di fronte ad un intervento previsto nel

programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. Per tale intervento è stato però preliminarmente necessario interagire con il comando dei Vigili del Fuoco di Roma e trovare in maniera condivisa una proposta progettuale che permettesse all'ISS di ottenere il certificato di prevenzione incendi. Nel corso del 2011 è stato redatto un progetto di massima che ha consentito all'ISS di ottenere il parere di conformità antincendio. Sulla base di questo primo parere è stato redatto un progetto più approfondito che sarà consegnato ai Vigili del Fuoco nel primo trimestre dell'anno 2012.

Contestualmente all'attività progettuale svolta per gli interventi di cui sopra, rientranti nel campo della messa a norma degli edifici secondo gli obblighi previsti dalla normativa in materia di sicurezza sul lavoro, sono stati affrontati altri lavori che riguardano il tema generale della reperibilità di spazi all'interno dell'ISS e della loro ottimizzazione.

In particolare, nell'ambito del possibile finanziamento con mutuo della cassa depositi e prestiti, si sono svolte le seguenti progettazioni:

- Ristrutturazione del corpo di collegamento tra gli edifici 15 e 20: si è effettuata la progettazione definitiva ed è stato acquisito il necessario parere favorevole dei Vigili del Fuoco. Nel corso del 2012 si provvederà a validare il progetto e ad affidare i lavori di esecuzione.
- Ristrutturazione dei locali "ex radiochimica": si è provveduto a tale proposito alla redazione della progettazione preliminare e definitiva. La progettazione definitiva è stata inviata per i pareri di competenza, al Comune di Roma PRG e alla Soprintendenza Comunale che hanno espresso parere favorevole. Il progetto ha ottenuto altresì il parere favorevole anche del Demanio dello Stato, proprietario dell'immobile. Nel corso del primo trimestre del 2012 si provvederà alla validazione del progetto e nel corso del 2012 alla esecuzione materiale delle lavorazioni.
- Ristrutturazione edificio 35: è stata redatta la progettazione definitiva. Tale intervento ha avuto però parere contrario della Soprintendenza Comunale e quindi è stata necessaria una variazione della progettazione, variazione in corso di esecuzione.
- Lavori di adeguamento funzionale e normativo delle cabine elettriche di trasformazione MT/BT dell'ISS: per questo lavoro di fondamentale importanza per l'attività dell'ISS si è avviata l'attività di progettazione definitiva che si concluderà nel corso del 2012.
- Manutenzione straordinaria presso il complesso dell'Istituto Regina Elena di Via delle Messi d'oro per la realizzazione di una Unità di prevenzione delle malattie croniche associate all'invecchiamento: nel corso del 2011 è stata eseguita la progettazione preliminare, definitiva ed esecutiva. Si sono ottenuti per tale progetto tutti i pareri degli organi preposti e nel corso del primo trimestre 2012 sarà effettuata la validazione e la approvazione del progetto per poter eseguire i lavori a partire dalla fine del 2012.

Oltre agli interventi di cui sopra l'attività di progettazione è stata effettuata per interventi richiesti dai vari Dipartimenti, come per esempio la realizzazione di un laboratorio a contaminazione controllata per le attività di ricerca sugli elementi in traccia e i nanomateriali del Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria del Dipartimento SPVSA. Nel corso del 2011 si è provveduto alla progettazione definitiva e l'approvazione del progetto e l'esecuzione materiale dei lavori sarà effettuata nel 2012.

Numerosi altri interventi sono stati progettati ed eseguiti dalla Unità GTPSL nel corso dell'anno i cui interventi più importanti sono stati:

- la ristrutturazione dei locali ex riserva idrica al livello I dell'edificio principale;
- la manutenzione straordinaria di diversi locali posti al livello E dell'edificio principale;
- la manutenzione straordinaria della terrazza adiacente al giardino d'inverno per risolvere problemi di infiltrazione nei piani inferiori;
- manutenzione ordinaria e straordinaria dell'edificio 28;



- manutenzione ordinaria dell'edificio 50 per adattarlo alle esigenze del Dipartimento AMPP;
- molteplici interventi di manutenzione ordinaria nei vari edifici dell'ISS;
- manutenzione ordinaria delle facciate dell'edificio principale lato via del Castro Laurenziano.

Al fine di garantire il disposto normativo in materia di appalti di lavori è stato predisposto dall'ufficio GTPSL un elenco di operatori economici per lavori compresi tra 0 e un milione di euro. Tale albo ha costituito un punto di riferimento per il rispetto di quanto previsto dalla normativa anche in considerazione dell'elevato numero di procedure negoziate che si sono dovute fare per fronteggiare la mancanza di un appalto di manutenzione per gli immobili in ISS.

L'Albo costituisce, parimenti all'albo per i servizi, un completamento di quanto necessario e previsto dalla normativa sugli appalti pubblici, garantendo anche nel campo dei lavori il soddisfacimento dei principi comunitari della proporzionalità, non discriminazione, parità di trattamento e adeguata pubblicità.

Nel corso dell'anno 2011 inoltre si sono finalmente conclusi i lavori di consolidamento statico dell'edificio principale. I lavori sono stati finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito degli interventi finanziati con la L. 20 e i suddetti lavori hanno comportato un miglioramento nel comportamento dell'edificio nei confronti di un eventuale sisma. I lavori sono terminati con un risparmio di fondi rispetto al previsto.

Si sono altresì conclusi i lavori dei laboratori GLP presso la sede di Via Giano della Bella. I lavori sono stati conclusi nei tempi previsti e con un risparmio di fondi rispetto a quanto preventivato. Con i fondi avanzati da tale intervento si è ipotizzata una rifinalizzazione per consentire la sostituzione della centrale termica attualmente in servizio e funzionante a gasolio con un impianto a gas naturale.

Nel corso del 2011 si è proceduto all'affidamento di un appalto per la manutenzione dei giardini e delle alberature presenti in ISS. Con questo appalto si è provveduto alla ordinaria manutenzione del patrimonio arboreo in ISS e alla sua manutenzione straordinaria con interventi di messa in sicurezza in occasione di eventi atmosferici particolarmente devastanti. Nell'ambito di questo appalto si è provveduto alla sistemazione del giardino principale e della predisposizione di un impianto di irrigazione del giardino stesso, che sarà utilizzata dalla primavera del 2012. Si è provveduto a ripristinare le tubazioni di adduzione dell'acqua alle fontane storiche dell'ISS. Sarà possibile a partire dalla primavera del 2012 ripristinare il funzionamento delle fontane storiche.

Contestualmente all'attività progettuale ed esecutiva sopra descritta, sono stati avviati i progetti per il rilascio del certificato di prevenzione incendi per l'edificio principale. Nel corso del 2011 numerosi sono stati gli incontri con i dipartimenti interessati e con i vigili del fuoco e l'ISS ha ottenuto il parere di conformità antincendio per l'edificio principale, che costituisce il presupposto indispensabile per l'ottenimento del certificato di prevenzione incendi. Contestualmente si è proseguito e si è redatta la progettazione per l'ottenimento del certificato di prevenzione incendi. Il relativo progetto ha subito un minimo ritardo a causa della sinergia che i progettisti incaricati hanno dovuto svolgere con l'esperto qualificato appena nominato (estate 2011) per la redazione di una relazione dettagliata sulle sorgenti radioattive presenti in ISS.

La progettazione comunque si è conclusa e nell'anno 2012 sarà consegnata ai Vigili del Fuoco per il rilascio del Certificato Prevenzione Incendi (CPI) dell'edificio principale.

Sempre in tema di conformità degli impianti antincendio è stato avviato il riesame del progetto anche per la sede di Via Giano della Bella. In seguito ai lavori effettuati e per la scadenza naturale del precedente certificato è stato necessario infatti ottenere il nuovo certificato

di prevenzione incendi per la sede di Via Giano della Bella. Tale parere è stato regolarmente rilasciato dal comando dei Vigili del Fuoco e avrà scadenza nel novembre 2013.

Notevoli sono state le iniziative intraprese dall'Unità Gestione Tecnica in tema di sicurezza antincendio. Prima fra tutte la manutenzione degli impianti estintori portatili e fissi, nonché la manutenzione dei sistemi di protezione attivi e passivi. Con appalti *ad hoc* conclusi attraverso procedure negoziate sono stati affidati i servizi di manutenzione di tutti i mezzi antincendio presenti in ISS.

Nel corso del 2011 inoltre, proprio per far fronte al gap infrastrutturale delle sedi dell'ISS rispetto al rischio incendio, sono state intraprese iniziative "compensative" e strutturali che hanno contribuito a mitigare il pericolo di incendi nei locali dell'ISS.

In particolare, è stato concluso il piano di emergenza antincendio predisposto dal Servizio di Prevenzione e Protezione. Questo piano non costituisce un mero atto formale e cartaceo, previsto dalla normativa, ma si accompagna all'attività di formazione del personale dell'ISS attraverso una convenzione stipulata con il Comando dei Vigili del Fuoco della provincia di Roma. I corsi formativi hanno consentito la formazione di circa 300 lavoratori che faranno parte delle squadre di emergenza interna nella lotta antincendio.

Nelle more del completamento del piano di formazione all'emergenza al personale interno come misura compensativa immediata è stato dato incarico a ditta specializzata del servizio di "guardia fuochi" che per un periodo di circa otto mesi ha garantito la vigilanza nelle ore di maggiore affollamento. Tale servizio, giunto a termine a fine anno 2011 e nel 2012, sarà svolto dal suddetto personale interno opportunamente formato nel corso del 2011.

È stato ottenuto il certificato di prevenzione incendi per la sede di via Giano della Bella ed è stata affrontata la progettazione per la verifica del certificato di prevenzione incendi anche dell'edificio 13, dove nel corso del 2011 si è verificato un malfunzionamento dell'impianto antincendio. In realtà si è potuto appurare che non si è trattato di un malfunzionamento dell'impianto ma di un atto volontario da parte di personale non identificato.

L'impianto è stato verificato, è stata fatta la progettazione per l'ottenimento del certificato di prevenzione incendi, progetto consegnato ai Vigili del Fuoco.

Parallelamente è proseguita l'attività di progettazione per la sostituzione dei due generatori di vapore posti all'interno dell'edificio 17 (centrale termica).

Il progetto particolarmente oneroso (circa due milioni di euro) è stato inviato per il parere al provveditorato alle Opere Pubbliche per il Lazio che ha espresso delle prescrizioni.

Tali prescrizioni saranno recepite nella progettazione che tuttora risulta in corso e che sarà terminata nel primo trimestre del 2012.

A fianco a queste attività straordinarie la Gestione Tecnica nel corso del 2011 ha eseguito numerosi interventi in amministrazione diretta tramite il personale operaio.

Gli interventi richiesti ed eseguiti sono stati i seguenti: nel corso del 2011 l'Unità GTPSL ha risposto a circa 2.500 chiamate di intervento. Il numero maggiore di interventi richiesti, circa 850, è stato nel settore elettrico; circa 650 le richieste di intervento per il settore condizionamento; le richieste di intervento in campo idraulico e termico sono state invece pari a 477 e quelle sui serramenti circa 410. Per il resto risultano ripartite nel campo edile, delle cappe chimiche, dell'antincendio e la distillazione delle acque.

#### *Settore prevenzione e protezione*

Per quanto attiene al Settore della Sicurezza sul lavoro numerose le attività eseguite dalla GTPSL nel corso del 2011. In particolare si rappresentano:

- affidamento dell'incarico di esperto qualificato: nel corso dell'anno 2011 si è provveduto infatti all'affidamento dell'incarico di esperto qualificato, conseguentemente alla scadenza del precedente. Attraverso una procedura comparativa si è affidato il servizio con un costo pari a circa la metà del precedente incarico.

- Si è data attuazione nel corso del 2011, come da indicazione del Consiglio di Amministrazione, al programma straordinario di sorveglianza sanitaria. A seguito infatti del piano di valutazione dei rischi presentato alla ASL competente e del relativo aggiornamento si è provveduto a effettuare le visite mediche alla totalità del personale dipendente in ISS. Per riuscire a svolgere tale incarico si sono incaricati ben sette medici competenti e si è provveduto alla nomina di un medico competente coordinatore in virtù della convenzione con la ASL RME. Sono state predisposte di conseguenza le relative idoneità pari a 1.683.
  - Per garantire l'efficacia del servizio di sorveglianza sanitaria si è reso necessario in parallelo effettuare un servizio di analisi cliniche e di accertamenti specialistici; anche in tal caso è stato predisposto il CSA per l'affidamento del servizio tramite procedura di gara negoziata. Il servizio è stato affidato con un risparmio di fondi pari a circa il 50% rispetto al costo preventivato. L'attività ha consentito di espletare il programma sanitario straordinario nei tempi previsti.
  - Sono state definite le deleghe previste ai sensi del DL.vo 81/08.
  - Buoni sono stati i risultati raggiunti nel corso del 2011 sul tema delle aerodispersioni: per la prima volta nel tempo infatti il numero di segnalazioni di aerodispersione è notevolmente diminuito (di circa sei volte) rispetto all'anno precedente. Ad ogni segnalazione si è intervenuti con la procedura delineata nella norma tecnica predisposta con la collaborazione dal Servizio Prevenzione e Protezione. Agli interventi di chiusura dei locali e alla relativa messa in sicurezza è seguito sovente un monitoraggio anche prolungato nel tempo che, nella maggior parte dei casi, non ha rilevato concentrazioni di sostanze pericolose in quantità tali da incutere timori. A questi interventi ne sono seguiti altri di carattere infrastrutturali che hanno consentito di avere miglioramenti documentati anche con riscontro dei diretti interessati.
  - I risultati lusinghieri del punto di cui sopra non sarebbero stati raggiunti se a fianco alle azioni materiali e infrastrutturali realizzate non fossero state eseguite anche azioni di formazione e sensibilizzazione del personale: nel corso del 2011 è stata avviata la importante operazione di formazione al personale precario e ai nuovi ingressi in ISS.
  - Un ulteriore intervento eseguito dalla GTPSL è stato quello del controllo degli spazi e della ottimizzazione degli stessi per un corretto utilizzo delle risorse disponibili. In tale ottica non si è solo predisposta la rimozione dei cassoni in cemento amianto del piano I dell'edificio principale, ma si è data particolare attenzione allo sgombero dei corridoi nell'edificio principale; numerose le segnalazioni e i richiami a tutti i Responsabili delle strutture interessati sul rispetto delle vie di fuga e delle vie di esodo in caso di incendio.
- Le attività svolte dal Servizio Prevenzione e Protezione (SPP), nell'anno 2011, sono:
- Elaborazione metodologia di gestione della salute e sicurezza dei lavoratori (GSSL) elaborata dall'SPP, che consente di procedere con un secondo livello valutativo, in particolare per il rischio chimico e biologico, e promuovere un approccio sensibile al tema della salute e sicurezza dei lavoratori in una prospettiva di genere.
  - Aggiornamento dei Documenti di Valutazione del Rischio per le Unità Organizzative dell'ISS.
  - Consulenza nell'elaborazione del Documento Unico di Valutazione del Rischio di Interferenza (DUVRI), previsto per attività di manutenzione di beni mobili e immobili dell'ISS affidati a ditte esterne, affianca i responsabili dei procedimenti individuati dai vari Dipartimenti/Centri/Servizi.
  - Collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS; ha consentito l'elaborazione di un database per la gestione delle informazioni necessarie alle attività di elaborazione e aggiornamento del DVR e per lo svolgimento della sorveglianza sanitaria.

- Formazione prevista dall'art. 37 del DL.vo 81/08 per i Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS), tenendo con quest'ultimi alcune riunioni tra cui quella periodica prevista all'art. 35.
- Docenza nei corsi d'informazione, formazione e addestramento per lavoratori sui rischi specifici delle proprie attività ai sensi dell'art. 36, 37 e sul rischio incendio art. 46.
- Organizzazione del sistema di Gestione delle Emergenze in ISS attraverso l'elaborazione di un Piano di Emergenza pubblicato sul sito dell'SPP, promuovendo diverse riunioni e sopralluoghi con il personale coinvolto (principalmente Capi squadra e personale delle squadre).
- Coordinamento di gruppi di lavoro composti dagli Addetti dell'SPP di Dipartimento/Centro/Servizio con la pubblicazione di due strumenti operativi, riguardanti la conoscenza e le misure di prevenzione e protezione su rischi specifici quali il rischio biologico e il rischio radioattivo, pubblicati come Rapporti Istisan editi dall'ISS resi disponibili attraverso il sito SPP.
- Menzione speciale al concorso "La Tua Idea per il Paese", promosso dall'associazione ItaliaCamp, con il progetto "Sistema di Gestione della Salute e Sicurezza sul lavoro nella Pubblica Amministrazione".

La Direzione Generale ha svolto inoltre la consueta attività alla quale è deputata per fini istituzionali, ovvero ha dato attuazione alle deliberazioni del CdA e ha esercitato la funzione di indirizzo e di controllo sulle Direzioni e strutture da essa dipendenti, Direzione Centrale del Personale, Direzione Centrale Risorse Economiche, Unità di Gestione Tecnica.

Sono state infatti emanate disposizioni ai responsabili di cui sopra di carattere generale, ma su tematiche di specifico interesse e criticità, volte a riorganizzare settori dell'amministrazione economica e del personale.

Si citano, di seguito, alcuni esempi:

- Disposizione per la riorganizzazione dei servizi telefonici dell'Ente, per il monitoraggio e il censimento delle utenze ai fini di una razionalizzazione della spesa e di un adeguato utilizzo del servizio.
- Disposizione sull'utilizzo delle autovetture di servizio, secondo quanto previsto dalla recente normativa in questione.
- Norma tecnica sui procedimenti da seguire nell'effettuazione di lavori all'interno del complesso edilizio dell'Ente.
- Norma di emergenza per i casi di dispersione di agenti chimici volatili nei luoghi di lavoro.
- Disposizione sulla razionalizzazione dei flussi di personale tra le strutture scientifiche e amministrative dell'Ente;
- Disposizione sulla riorganizzazione del sistema assicurativo delle figure professionali e dei dipendenti dell'Ente.

**PARTE 3**  
**Progetti speciali**



Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

## Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti nazionali di sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

### Malattie rare

L'accordo bilaterale fra 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 proposals – 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 07/C8 e 08/C1 della serie *ISTISAN Congressi*.

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 2011**

L'accordo bilaterale fra ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha portato nel corso degli ultimi anni al finanziamento totale di 136 progetti di ricerca coordinati da Ricercatori dell'ISS e di altri enti di ricerca nazionali. I progetti sono stati sviluppati nell'ambito delle seguenti tematiche:

- 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. I risultati ottenuti da questi progetti sono stati oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche (PubMed) e presentazioni in convegni nazionali e internazionali.

### **Attività programmata 2012**

Nel 2012 verranno attivate le seguenti collaborazioni scientifiche internazionali:

- Accordo Italia (ISS) – USA (NIH): si intende stabilire una collaborazione fra l'ISS (CNMR) e il *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS)-NIH. NCATS (<http://ncats.nih.gov>), di recentissima istituzione, intende catalizzare molte risorse, sia in termini di nuove metodologie e tecnologie, sia in termini di progettualità per accelerare lo sviluppo e la validazione di nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie. Questo Accordo permetterà di realizzare progetti innovativi di ricerca congiunti (incentrati principalmente sulla ricerca traslazionale), clinical trials, scambi di protocolli e linee guida, mobilità fra i due Paesi di ricercatori e personale tecnico, organizzazione di



Conferenze internazionali congiunte, organizzate alternativamente all'ISS e all'NIH. Mediante questo Accordo, il CNMR-ISS unitamente all'NCATS, contribuirà a dare un maggiore impulso e sviluppo alla ricerca sulle malattie rare.

- Partecipazione dell'ISS-CNMR all'*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC, [http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc_en.html)).
- IRDiRC è la risposta globale realizzata da numerose istituzioni europee (CE, Paesi membri) e internazionali (NIH-USA; Canada, Giappone, Australia, ecc.) per superare la frammentazione della ricerca sulle malattie rare. Fra le numerose iniziative, saranno effettuati bandi di progetti di ricerca su tematiche condivise a livello mondiale e la comunità scientifica internazionale sarà chiamata a realizzare sinergicamente gli obiettivi.
- Collaborazione con l'*International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs*; ICORD: [www.icord.se](http://www.icord.se)): su specifiche tematiche verranno organizzate iniziative congiunte (Convegni, corsi ecc.).

## Oncoproteomica

### *La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie*

Lo studio del proteoma e delle caratteristiche quantitative/funzionali delle proteine in pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense presso la *George Mason University* (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: creazione di una rete nazionale di Centri oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate,

grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo in Italia (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una copiosa produzione scientifica, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di ben 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e, grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, all'avvio di quattro studi clinici.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011 è continuata la raccolta di sieri e delle schede cliniche dei soggetti arruolati dai Centri, con relativa spedizione dei campioni alla Biobanca presso l'Ospedale Maggiore di Milano e immissione dei dati nel database presso l'ISS.

Sempre nell'ambito della sieroproteomica, è continuata l'attività scientifica volta all'identificazione di biomarcatori prognostici per la diagnosi precoce del tumore. In particolare, è stato avviato uno studio pilota che prevede l'utilizzo di una strategia innovativa, sviluppata presso i laboratori della *George Mason University* (GMU), basata sull'utilizzo di nanoparticelle in grado di "catturare" piccoli peptidi, dalle caratteristiche desiderate, nel siero. Ad oggi, mediante questa tecnologia, sono stati identificati numerosi candidati biomarcatori tumorali: 101 per la prostata, 48 per il polmone, 64 per la mammella, 82 per il colon, 37 per il melanoma, 40 per l'ovaio, e 66 per il sarcoma. Se confermati, questi biomarcatori potranno essere utilizzati come nuovi strumenti per la diagnosi precoce dei tumori.

La stessa nanotecnologia ha trovato impiego anche in altri ambiti della ricerca, ad esempio per la rilevazione dei livelli di ormone della crescita, non rilevabili con metodiche standard, in campioni di urina. Nel 2011, è stato finanziato un progetto di ricerca, cui partecipa anche un partner spagnolo, per validare l'applicazione di suddetta tecnologia nel settore della medicina sportiva.

Ancora per la sieroproteomica, nel corso del 2011 è stato portato avanti l'arruolamento di 1.000 soggetti fumatori previsti nell'ambito del Progetto *Help-Mild*, in collaborazione con l'INT di Milano. I sieri raccolti sono stati stoccati presso la Biobanca in attesa di essere analizzati allo scopo di identificare marcatori utili a discriminare i pazienti affetti da patologie benigne da quelli affetti da carcinoma polmonare.

Sul fronte della fosfoproteomica, nel corso del 2011, ha registrato un significativo avanzamento il progetto multicentrico "Analisi fosfoproteomica delle metastasi epatiche da carcinoma del colon retto", con la conclusione della fase pilota per la messa a punto delle procedure standard per l'analisi su biopsia percutanea, e l'avvio della fase 2 che prevede un'analisi fosfoproteomica approfondita dei campioni raccolti, propedeutica all'allestimento di uno studio clinico. Parallelamente, è avanzato con successo un secondo studio multicentrico per la validazione di un nuovo agente fissante, brevettato dalla GMU, che presenta notevoli vantaggi rispetto ad altre metodiche di fissazione, sia per studi di tipo istologico che per analisi molecolari. A fine 2011 si è tenuto in ISS un meeting operativo che ha visto la partecipazione degli anatomo-patologi coinvolti e dei ricercatori della GMU.

Nel corso del 2011, è stata implementata e collaudata presso l'ISS una piattaforma tecnologica, che utilizza la tecnologia dei *Reverse Phase Proteomic Array* (RPPA) e che rispecchia fedelmente quella esistente presso la GMU, 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 biotici.

Ancora, nel corso del 2011 sono state finanziate nove nuove borse di studio ad altrettanti giovani ricercatori italiani che si sono recati presso laboratori americani e sono state approvati dieci rinnovi. Infine, dall'11 al 15/7/2011 è stato organizzato un evento formativo, ormai alla sua terza edizione,

che ha visto la partecipazione di ricercatori di fama internazionale nel settore della ricerca traslazionale in campo oncologico, di borsisti ed ex-borsisti del Programma e di studenti universitari americani e italiani.

### **Attività programmata 2012**

L'attività programmata riguarda la validazione dei marcatori tumorali diagnostici e prognostici individuati nel corso dello studio pilota di sieroproteomica che utilizza la metodica delle nanoparticelle, come precedentemente illustrato, grazie alla quale è possibile identificare nei sieri dei pazienti oncologici tracce minime dei candidati marcatori tumorali, non rilevabili con strumenti di analisi convenzionali. Più in dettaglio, i sieri di pazienti affetti dai sette diversi tipi di tumori (prostata, polmone, mammella, colon, melanoma, ovaio e sarcoma) saranno sottoposti allo studio di validazione, condotto utilizzando set di sieri di nuovi pazienti selezionati tra quelli depositati presso la biobanca. Tali sieri saranno sottoposti ad analisi quantitative immunometriche (ELISA; *Western blot*) quando saranno disponibili gli anticorpi, e ad analisi quantitative utilizzando la tecnologia *Multiple Reaction Monitor* (MRM). Quest'ultima tecnica consente infatti, oltre alla conferma dell'identificazione di un biomarcatore mediante un'analisi di spettrometria di massa, anche una valutazione quantitativa dell'espressione del biomarcatore stesso, estremamente utile quando si tratta di frammenti poco o per nulla antigenici per i quali spesso non c'è disponibilità di anticorpi. Le suddette valutazioni saranno effettuate anche su sieri da soggetti controllo, in modo da ottenere un quadro di specificità e sensibilità per ogni biomarcatore e per ogni tumore. Entrambe le tecnologie sono attualmente disponibili e utilizzate dai borsisti del Programma presso la GMU.

Nel corso del 2012 è inoltre prevista la conclusione dello studio "*Help-Mild*" con il raggiungimento del numero di 1.000 soggetti arruolati prefisso e l'analisi sieroproteomica di un set di sieri raccolti.

Per quanto riguarda la fosfoproteomica, saranno concluse a fine 2012 le attività sperimentali dei due studi multicentrici avviati nel corso del 2010, che si prevede porteranno da una parte alla validazione del nuovo agente fissante prodotto dalla GMU, e dall'altra all'identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta alla terapia in pazienti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, utile per l'allestimento di uno studio clinico in Italia basato sull'analisi del profilo fosfoproteomico dei tumori dei pazienti.

Oltre all'attività sperimentale svolta presso la GMU e nei Centri italiani coinvolti nel Programma, nel corso del 2012 è prevista la realizzazione di un evento formativo in forma di corso estivo, ormai ben collaudato, aperto ai borsisti ed ex-borsisti del Programma e a studenti universitari sia americani che italiani.

## **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 od 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*;2011;29:2918-32). Sulla base di questi risultati promettenti è iniziato un *trial* clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env.

### **Resoconto attività 2011**

Sono stati messi a punto nuovi test *in vitro* per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti-Tat. Sono stati utilizzati sieri di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat. Il test di blocco di uptake della proteina Env complessata con Tat in presenza di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile, e verrà utilizzato per valutare i sieri del *trial* vaccinale terapeutico di fase II (T-002) e del *trial* vaccinale preventivo di fase I basato sulla coimmunizzazione con le proteine Tat ed Env.

### **Attività programmata 2012**

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 ed 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 2011**

Nel 2011 è proseguita la collaborazione istituzionale con la NLM, NIH, USA secondo le due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale).

### **Attività programmata 2012**

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.

## **Archivi sostanze e preparati pericolosi**

Il CSC nell'ambito delle attività riguardanti le sostanze, le miscele, gli articoli e i preparati pericolosi ha implementato, con il supporto del SIDBAE, un sistema di archivi informatizzati che viene continuamente aggiornato sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni scientifiche disponibili. Gli archivi informatizzati possono essere resi accessibili a utenti

selezionati, come i centri antiveneni nazionali per l'archivio preparati, alle autorità competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

– Archivio Preparati Pericolosi (APP)

Rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del DL.vo n. 65 del 14/3/2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art. 15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, al fine di fornire alle strutture competenti le informazioni utili all'adozione di misure preventive o curative anche in caso di emergenza. L'ISS è pertanto l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico. L'archivio inoltre riceve dichiarazioni inerenti i detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è uno strumento utile a supportare gli Enti competenti nei casi di emergenza e a rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali ed è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute.

– Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC)

Istituito presso l'ISS ha il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'INSC, corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente, nei prodotti e negli articoli vari. 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.

– Banca Dati Sostanze Chimiche

Contiene informazioni relative alle sostanze presenti sul mercato dell'UE. Circa 8.000 sostanze, tra le 100.000 presenti sul mercato. Per ogni voce la banca dati fornisce il nome, numeri del *Chemical Abstracts Service* (CAS) e CE, classificazione, etichettatura, limiti di concentrazione specifici e i riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata.

– Banca Dati Cancerogeni (BDC)

È predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, lo IARC, l'*US Environmental Protection Agency*, la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni, corredate da riferimenti bibliografici, pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

– Banca Dati Bonifiche (BDB)

È predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento AMPP. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di

interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterranee, incluse nel DL.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite nel citato decreto ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'ISS un parere in merito ad una proposta di concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati in essa contenuti sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica.

– Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)

Realizzata in collaborazione con il CRIVIB contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non ha la finalità di proporre classificazioni ma di fornire in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'UE (nell'ambito del Regolamento CLP n.1272/2008), sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. *American Conference of Industrial Hygienists* – ACGIH e *Deutsche Forschungsgemeinschaft* – DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni sia governative (*US National Toxicology Program* – NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers* – ETAD, Holding Energia Risorse Ambiente – HERA).

## Resoconto attività 2011

L'attività ha garantito l'aggiornamento di circa 200 schede dell'INSC e la predisposizione di circa 100 nuove schede. È proseguito il lavoro di aggiornamento e ampliamento della BDC (oltre 500 nuove entrate); BDB (oltre 150 entrate), BDS (oltre 250 nuove entrate).

È proseguito l'aggiornamento della Banca Dati sulla Classificazione di Pericolo 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 tradotto ed è ora disponibile online un convertitore di classificazione per l'adeguamento al CLP.

È stato assicurato il funzionamento del servizio di *Help Desk* CLP, 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 124 quesiti ricevuti dall'*Helpdesk* CLP nel corso dell'anno 2011.

Al fine di consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni tra l'Agenzia europea ECHA e le autorità competenti dei vari Stati membri, sono state consegnate e installate le postazioni per il collegamento alla piattaforma REACH IT dell'ECHA delle seguenti amministrazioni: Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare. È stata installata, inoltre, la postazione per il collegamento alla piattaforma *REACH Information Portal for Enforcement* (RIPE) dell'ECHA presso la Regione Toscana per il coordinamento delle postazioni regionali.

In merito all'APP si è provveduto a garantire quotidianamente gli utenti in considerazione dell'incremento dei prodotti registrati con validazione di 258 nuove società italiane e 65 europee, inoltre dal 18/10/2011 è in funzione la nuova piattaforma web e il nuovo motore. La nuova piattaforma informatica è stata presentata in un workshop tenutosi presso Federchimica e in due diversi workshop europei presso la UE.

## **Attività programmata 2012**

Nel 2012 nell'ambito delle attività dell'APP si sta procedendo alla formazione e qualifica di nuovo personale per la gestione dei processi amministrativi e continua la collaborazione con il SI al fine di rendere possibile l'inserimento delle notifiche via web e consentire contemporaneamente lo sviluppo di codici personalizzati per le società che posseggono database interni; proseguirà l'attività di controllo sulla conformità dei dati con le relative comunicazioni alle ditte interessate e sarà predisposto un accesso per gli Ispettori regionali al fine di garantire, nell'ambito della vigilanza, la verifica della conformità delle registrazioni dei prodotti pericolosi e la regolarità del link in esso contenuto, garantendo comunque la riservatezza dei dati sensibili (composizione) e il contenuto della scheda.

Continuerà l'attività correlata al mantenimento dell'*Helpdesk*-CLP e in particolare la costruzione di un database per archiviare tutte le richieste e le relative risposte collegate a una o due parole chiave che permettano di identificare gli argomenti facilitando la ricerca delle risposte ai fini della armonizzazione dei pareri.

La Banca Dati sulla classificazione delle sostanze sarà implementata e aggiornata con l'inserimento delle sostanze incluse negli adeguamenti al progresso tecnico del Regolamento CLP sulla classificazione ed etichettatura.

Si procederà con il sistematico aggiornamento delle Banche Dati sugli agenti cancerogeni, sugli agenti sensibilizzanti, sulle bonifiche e dell'INSC in considerazione del Reg. 1272/2008, della pubblicazione di nuove Monografie IARC.

Proseguirà inoltre l'aggiornamento della Banca sulle Restrizioni; attualmente, in considerazione della pubblicazione di nuove valutazioni/classificazioni da parte di ECHA.

## **Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale**

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i



modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari ed è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato da Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi ed è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche (DC) e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate in situ acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

## **Resoconto attività 2011**

Nel corso del 2011 è stata ottenuta l'autorizzazione alla produzione di farmaci per terapie cellulari ed è iniziata la sperimentazione clinica basata sull'uso delle IFN-DC. Le cellule, utilizzate nel protocollo clinico, sono un farmaco paziente specifico e vengono prodotte presso FaBioCell a partire da prodotti aferetici ottenuti dal paziente stesso. Lo studio, dal titolo "*IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*" è stato autorizzato dalla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I ed è condotto in collaborazione con l'Istituto Dermatologico

dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza, Roma. L'arruolamento e il trattamento dei pazienti sono attualmente in corso.

È inoltre iniziata la fase di convalida, secondo GMP, della procedura di produzione per l'espansione *ex vivo* di cellule NK. La metodica di espansione è stata messa a punto in esperimenti preclinici dal gruppo della Sapienza. Gli esperimenti hanno dimostrato come sia possibile ottenere cellule NK in grado di effettuare attività citotossica contro blasti autologhi di pazienti pediatrici di leucemia linfoide acuta (ALL) e di pazienti di leucemia mieloide acuta (AML).

Sono stati, inoltre, avviati ulteriori studi di convalida relativi al caricamento con antigeni, ottenuti da tumori o costituiti da proteine ricombinanti, delle IFN-DC. Le cellule, ottenute con queste metodiche, verranno utilizzate come farmaci cellulari in strategie di vaccinazione terapeutica di tumori solidi o malattie oncoematologiche.

## **Attività programmata 2012**

Nel corso del 2012 verrà proseguito e concluso l'arruolamento dei pazienti nel protocollo *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients* e inizierà il monitoraggio immunologico dei pazienti trattati.

Verranno anche completate le procedure per la convalida dell'espansione *ex vivo* di cellule NK che verranno impiegate nello studio *Phase I-II adoptive immunotherapy study using natural killer (NK) cells after enrichment and expansion in good manufacturing practice (GMP) compliant protocol for patients with acute leukemia in complete remission*, studio che verrà svolto in collaborazione con il Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma. I lotti prodotti per la convalida della produzione in GMP, seguita dalla verifica del mantenimento dell'attività citotossica nelle condizioni di colture idonee all'uso clinico, forniranno la documentazione necessaria per la compilazione dell'*Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) che, insieme ad una serie di documenti richiesti dalla legislazione corrente, deve essere sottoposto alla competente autorità regolatoria per l'autorizzazione alla sperimentazione.

Verranno proseguiti gli studi di convalida relativi al caricamento con antigeni, ottenuti da tumori o costituiti da proteine ricombinanti, delle IFN-DC. Le cellule, ottenute con queste metodiche, verranno utilizzate come farmaci cellulari in strategie di vaccinazione terapeutica di tumori solidi o malattie oncoematologiche.

Infine, FaBioCell metterà a disposizione le proprie competenze tecniche e la propria struttura per far fronte alle richieste di produzione di farmaci cellulari che scaturiranno dalle attività delle infrastrutture di ricerca europee e nazionali (EATRIS e IATRIS) di cui il nostro gruppo è promotore.

## **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 tra Europa e Canada, Europa e Giappone, Europa e *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle procedura 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. 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 AIFA è stato focalizzato principalmente sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche reclutando nuovi ispettori attingendo alle risorse di personale dell'Istituto e formando 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 (*Active Pharmaceutical Ingredients*, 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 2011

Come riportato nella precedente relazione relativa all'anno 2010, il progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra UE e vari altri Paesi, processo in cui è ora coinvolta sia l'AIFA 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.

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 al 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010, 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 2011, sono state effettuate 22 ispezioni ad officine che producono specialità medicinali e 20 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 42 ispezioni ciascuna di durata da due (per le ispezioni di follow-up) a cinque giorni (per le ispezioni di revisione generale), con una media di circa

quattro giorni. Il numero di ispezioni è stato leggermente inferiore rispetto all'anno precedente ma tutte le ispezioni richieste nel 2011 sono state effettuate nei tempi debiti. Da sottolineare che formalmente le attività dal periodo gennaio 2011 al periodo marzo 2011 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 2012**

Nell'ambito dell'accordo triennale finalizzato nel marzo 2011 ci si propone per il 2012 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. Pertanto nel periodo cui la nuova convenzione farà riferimento per il 2012, il programma è di effettuare tutte le ispezione che l'AIFA richiederà sino ad un massimo di circa 80 ispezioni per anno.

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 2011-2014 ha incluso specificamente una sezione dedicata alla 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 2012 un impegno notevole per il CRIVIB, impegno peraltro da sempre svolto a livello elevato. Questa parte del progetto costituirà un aspetto importante per il 2012 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB inerenti alla collaborazione con l'AIFA.

## **Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I**

### ***L'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. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Infine, 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 2011**

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica nel luglio 2008, ha continuato ad operare fino al luglio 2011. Durante questo periodo si sono svolte sette riunioni (una al mese) più una teleconferenza. Dal momento che la nomina della nuova Commissione ha richiesto più tempo del previsto, l'attività ha subito un'interruzione di alcuni mesi che ha determinato un calo delle domande nel corso dell'anno. Dopo la nomina della Commissione 2011-2014, avvenuta il 21/10/2011, si sono svolte altre due riunioni nei mesi di novembre e dicembre.

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 48 domande di autorizzazione e 152 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Nonostante il lieve calo nel numero di domande, il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso dell'anno si è ridotta di un'unità di personale. Attualmente tale segreteria si avvale infatti del supporto (a tempo parziale) di quattro unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, un primo ricercatore e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si avvale del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 35 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.

La segreteria ha inoltre collaborato attivamente con AIFA al progetto di revisione dell'Osservatorio della sperimentazione clinica e alla fase preparatoria della nuova procedura elettronica di sottomissione.

## Attività programmata 2012

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 2012 si prevede di riorganizzare l'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica in maniera più funzionale.

Nel corso del 2012 è inoltre in programma l'aggiornamento della lista degli esperti dell'ISS. Si svolgeranno anche ulteriori corsi di formazione che, a differenza del corso svoltosi nel 2010 (Corso formativo per la valutazione degli aspetti di qualità, non clinica e protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I), saranno organizzati separatamente per le diverse parti del dossier di autorizzazione.

Infine, la Commissione continuerà le consultazioni con le parti interessate al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

È ancora in corso di attuazione l'arricchimento del sito, con l'inserimento di sezioni anche in lingua inglese.

## Banca di campioni biologici

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 *framework* 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 (includendo 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 CNE hanno avviato numerose e importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stato quindi creato all'interno del CNE 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  $-196^{\circ}\text{C}$ ) e due contengono campioni in vapori di azoto liquido (temperatura raggiunta di  $-132^{\circ}\text{C}$ ). Sono disponibili sei freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat in eppendorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  sono inoltre contenuti i campioni di urine per lunga conservazione. Nei tre freezer a  $-30^{\circ}\text{C}$  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  $-80^{\circ}\text{C}$  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 CNE 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 acido etilendiamminicotetracetico – 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 CNE.

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 CNE fa parte dello *Hub* Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del CCM del Ministero della Salute, è inserito nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

## Resoconto attività 2011

Nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012, sono stati raccolti e stoccati i campioni biologici di 1.945 persone di età compresa fra 25 e 79 anni, arruolate ed esaminate nelle seguenti Regioni: Piemonte, Liguria, Campania, Lombardia.

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 la 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 *paillette* 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 del Progetto MATISS esaminati nel 1993-96) per la valutazione della creatinina sierica che viene determinata nel Reparto di Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate del Dipartimento EOMM dell'ISS.

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 2012**

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/*Health Examination Survey* 2008-20112, nelle seguenti Regioni: Lombardia, Trentino, Abruzzo, Toscana, Puglia, Valle D'Aosta. Il materiale biologico verrà stoccato in *paillette* seguendo le procedure standardizzate già descritte.

Nell'ambito del Progetto Piccoli+ "Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati", finanziato dal CCM (Regione Lazio capofila) che consiste nell'arruolamento, nella raccolta di materiale biologico (sangue da cordone nei neonati e di sangue venoso dalle madri) 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. 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.

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.

## **Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi (sequenziamento DNA, analisi immagini, banche dati)**

La tecnica del sequenziamento del DNA ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS è presente un GS FLX System (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero molto elevato di sequenze del campione.

L'elevata velocità di elaborazione, la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

La grande mole di dati prodotti ha reso necessario lo sviluppo e l'implementazione di infrastrutture hardware e software in grado di gestire la notevole quantità di dati. L'elaborazione dei dati avviene in tre fasi successive:

- acquisizione
- elaborazione
- analisi

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni. Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un *cluster* virtuale, basato su hardware HP Blade.

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 *Virtual Central Processing Unit* (vcpu), 64 Gb di memoria RAM (*Random-Access Memory*) e uno storage SAN (*Storage Area Network*) di circa due Terabyte.

Su tale infrastruttura è stata installata la versione *off-instrument* del software.

## Resoconto attività 2011

Sono stati sviluppati *script ad hoc*, per garantire il corretto trasferimento dei dati, dalla *workstation* che controlla lo strumento GS FLX454, a uno *storage repository* che garantisce alta affidabilità e disponibilità dei dati.

A supporto dell'utilizzo dei software per l'analisi dei dati è stata installata una *Graphic User Interface* (GUI) che consente a tutti gli utenti abilitati di consultare i dati grezzi e altri tipi di dati prodotti da ciascuna corsa di sequenziamento, ad esempio per valutare la qualità dei parametri di sequenziamento o per ricanalizzare specifici dati utilizzando differenti parametri.

Sono state create utenze che consentono agli utilizzatori dello strumento, che attualmente sono rappresentati da tre gruppi afferenti a tre distinti Dipartimenti, di effettuare l'accesso ai dati inerenti le corse e l'utilizzo dei software per le analisi dei dati.

Periodicamente vengono rilasciate dalla Roche nuove versioni GS FLX software che vengono installate sia sulla *workstation* dello strumento che sul *cluster*. Ciò rende spesso necessaria la rielaborazione dei dati precedentemente acquisiti ed elaborati.

Attualmente sono stati effettuati circa 25-30 esperimenti, che sono destinati a più che raddoppiare nel corso del corrente anno.

Dato l'alto costo di un singolo sequenziamento, è stata posta la massima attenzione alla problematica della salvaguardia e sicurezza dei dati.

Vengono effettuati back-up periodici dei dati acquisiti, che vengono custoditi in duplice copia in una apposita cassaforte ignifuga, situata presso la sede di Via Giano della Bella.

In un prossimo futuro verranno gestite in sicurezza le problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È anche in corso uno studio di fattibilità per l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di gigabyte di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte.

### **Analisi immagini**

Il rapido sviluppo tecnologico relativo alla diagnostica per immagini ha portato ad una grande trasformazione delle problematiche ad essa legate.

In ISS sono presenti numerose immagini diagnostiche che sono state raccolte nell'ambito della raccolta dati legata ai Registri di patologia, *trial* clinici, ecc., in particolare di: risonanze

magnetiche, mammografie, ecografie. Tali immagini sono corredate informaticamente di una grande mole di dati inerenti il soggetto cui si riferiscono.

Da un punto di vista informatico vengono analizzati e resi disponibili programmi che contengono strumenti per l'analisi delle immagini e programmi di statistica per l'analisi dei dati nonché sviluppo di *tool* finalizzati al conseguimento di obiettivi specifici.

Data l'importanza delle informazioni raccolte viene inoltre posta particolare attenzione, come già previsto sul sequenziamento, alla salvaguardia e alla sicurezza dei dati.

### **Banche dati**

Per le banche dati si agisce su due direttrici, da un lato per quelle in ambito demografico caratterizzate da una grande quantità di dati, reperendo, adattando e sviluppando strumenti di gestione di grandi moli di dati nell'ottica del *warehouse* e del *data mining*. Per le altre banche dati si opera attraverso un'attività di normalizzazione dei dati al fine da consentire l'interoperabilità tra gli stessi e renderli disponibili alla comunità scientifica.

### **Attività programmata 2012**

Nel prossimo anno si proseguirà nell'attività di manutenzione e sviluppo dell'infrastruttura informatica per facilitare il trasferimento, la conservazione e l'elaborazione di questa massa ingente di dati. Il costo di reperimento dei dati è notevole per cui va particolarmente curata la conservazione al fine di garantire il recupero nonché il riutilizzo delle informazioni anche in altri ambiti.

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST o *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 2011**

Nel 2011 abbiamo completato gli studi di trasmissione e caratterizzazione di ceppi atipici di EST 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 atipico di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD) eterozigote al 129 e con PrPTSE di tipo 2 (forma non glicosilata Mr=19 kDa) e di una serie di casi di sCJD eterozigoti in posizione 129 della proteina prionica associato con PrPTSE di tipo 2 (forma non glicosilata Mr=21 kDa).

I dati di sopravvivenza, e i risultati delle analisi istologiche e biochimiche a nostra disposizione indicano che le due forme MV2 sono riconducibili a forme classiche della malattia mentre il caso MV atipico risulta ascrivibile ad un ceppo infettante mai descritto sinora in letteratura. Il rapporto con altri ceppi infettanti di TSE e le sue caratteristiche di patogenicità e diffusione necessitano ulteriori studi di tipo epidemiologico associati a indagini per la caratterizzazione dei ceppi.

## **Attività programmata 2012**

Durante il 2012 proseguiamo con gli studi di caratterizzazione dei ceppi di TSE. In particolare, tenteremo di caratterizzare in topi transgenici umanizzati il ceppo italiano di BASE (forma amiloidotica dell'encefalopatia spongiforme bovina) e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## **Controllo dei dispositivi medici**

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM, 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 2011**

L'attività svolta, che ha come oggetto i DM e in particolare i DM impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2011 sono stati emessi 38 certificati di tipo e 97 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 Salute, il Ministero della Salute, il CSS, le Regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2011 sono stati emessi 53 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 DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2011 è stata evasa una pratica NAS.

- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di DM e attività di elaborazione normative in ambito comunitario.
- Nel corso del 2011 sono state effettuate otto ispezioni ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, sono stati svolti un incontro presso il Comitato elettrotecnico italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC), organizzato a Roma presso l'ISS stesso, della durata di due giorni.

## Attività programmata 2012

Nel corso del 2012 continuerà l'attività di certificazione dei DM 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 Unica sui Dispositivi Medici (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.

A partire dal 2012, inoltre, l'Istituto riprenderà un'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è prevista un'attività di formazione propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE, 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni verranno condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano.

## 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'UE (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 CE (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 ex Jugoslava di Macedonia o *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 *Regional Office for the Eastern Mediterranean* – EMRO, WHO *Regional Office for Europe* – EURO, WHO *headquarters* – HQ e Ministero della Salute italiano).

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 15/10/2010.

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 *International Health Regulations 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 CE, Ministero della Salute italiano, ECDC.

Diverse area di attività sono state identificate e saranno sviluppate durante il progetto, attraverso pacchetti di lavoro (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.

Principali risultati conseguiti dal Progetto nel 2011 sono:

- Organizzazione del 1° Meeting dello *Steering Committee* del Progetto a Bruxelles (febbraio 2011) dove si è raggiunto 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.).
- Produzione di quattro numeri della Newsletter EpiSouth ideata per divulgare le attività progettuali.
- Il nuovo sito EpiSouth Plus in inglese, francese e arabo.
- Produzione di 48 bollettini e-web riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani).
- Messa a punto, in collaborazione con l'ECDC, di un prototipo di piattaforma per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete interoperabile anche con altri sistemi di allerta precoce.
- Identificazione di patogeni prioritari per i Paesi del Mediterraneo sui quali concentrare le attività formative e di scambio della Rete regionale dei Laboratori.
- Selezione dei Laboratori da coinvolgere nella Rete regionale del Mediterraneo.
- Conduzione di una indagine atta a verificare le necessità formative dei Paesi EpiSouth riguardo alla preparazione e risposta a possibili minacce per la salute.
- Produzione di un Rapporto sulle necessità di rafforzamento delle *core capacities* da supportare per facilitare l'attuazione del nuovo IHR-2005 nei Paesi EpiSouth.

## Resoconto attività 2011

Il Progetto EpiSouth Plus è stato avviato nell'ottobre 2010, quindi molte delle attività intraprese nel 2011 sono state dedicate alla stesura degli accordi tecnici e amministrativi con i partner e ad identificare opportune strategie di *governance*.

Infatti un particolare sforzo è stato dedicato all'identificazione di strategie appropriate che consentano da un lato la condivisione delle scelte strategiche da adottare e dall'altro la partecipazione attiva dei Paesi alle attività progettuali.

La condivisione delle scelte operative è attuata principalmente attraverso lo *Steering Committee* (del quale sono membri tutti i co-leader dei pacchetti di lavoro), e la *General Assembly* (della quale sono membri tutti i *Focal Point* di EpiSouth).

L'*Advisory Board* (del quale sono membri rappresentanti della WHO, dell'ECDC, della CE ed esperti internazionali), non è coinvolto nell'implementazione delle attività progettuali ma è un organo di consultazione.

Al fine di favorire un'attiva partecipazione alle attività progettuali, è stato formato per ogni WP un Gruppo di lavoro (*Steering Team*, ST) composte da otto-nove Paesi, dai co-leader (UE e non-UE) del relativo WP e da rappresentanti dei Paesi partecipanti che hanno deciso di collaborare allo sviluppo di quello specifico WP) cercando di garantire la rappresentatività delle diverse aree geografiche coinvolte nel progetto.

### **Missioni di coordinamento e incontri tecnici**

Nel periodo considerato, sono stati organizzati dal Progetto due incontri tecnici:

- WP6 *Steering Team Meeting* (Montenegro, 5-6/7/2011)

L'incontro era dedicato in particolar modo alla discussione e identificazione di *Standard Operating Procedure* (SOP) per l'utilizzo della Piattaforma EpiSouth di Allerta Precoce

anche in considerazione dei diversi requisiti legali e operativi a cui sono legati i partner europei e non europei.

- WP7 *Steering Team Meeting* (Italia, ISS, 20-21/7/2011)

L'incontro era dedicato alla presentazione e discussione delle priorità nazionali su cui focalizzare le attività future di EpiSouth al fine di contribuire all'applicazione del nuovo IHR-2005 nei Paesi della Rete.

Nel periodo considerato, personale del Progetto ha partecipato ai seguenti incontri tecnici organizzati da altre Istituzioni sulle tematiche progettuali:

- Il leader del Progetto e il co-leader tunisino del coordinamento hanno partecipato con fondi europei al Forum Mediterraneo in Sanità, Palermo, 26/5/2011.
- Il leader del Progetto e il co-leader tunisino del coordinamento hanno partecipato con fondi europei all'*UNION FOR THE MEDITERRANEAN - HEALTH FORUM Health Senior Official meeting*, Brussels, 30/6/2011.

#### **Formazione in epidemiologia applicata e di campo**

Nel periodo di riferimento è stato elaborato e preparato per la compilazione online dall'*Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII) spagnolo il questionario relativo alle *Preparedness and Response Capacities*. Il questionario, oltre a descrivere la situazione riguardo alla *Preparedness and Response* nei 27 Paesi di EpiSouth, fornirà indicazioni per le tematiche formative per i moduli che si terranno in Spagna e in Algeria e per il *simulation exercise*.

#### **Divulgazione risultati del progetto**

Il Progetto è stato presentato e discusso ai seguenti eventi:

- al *4th Eurasia Congress of Infectious Diseases* (EACID 2011), Sarajevo, B&H, 1-5/6/2011.
- al *6th EQADeBa Meeting* a Bruxelles, 11-12/4/2011.
- al *20th meeting of the European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases* (ENIVD), Antalya, Turchia, 12-14/5/2011.

### **Attività programmata 2012**

In accordo con quanto descritto in precedenza, le attività programmate per il 2012 prevedono l'implementazione delle attività i cui presupposti sono stati messi a punto durante il 2011 (accordi con i partner, identificazione di priorità di intervento, necessità formative ecc.).

Va comunque riportato che, a causa di eventi esterni (la Primavera araba) e interni (lunga e inaspettata negoziazione con la DG SANCO riguardo alla stesura di SOP per la gestione delle allerte sulla Piattaforma EpiSouth), l'implementazione delle attività ha subito un ritardo di circa quattro mesi.

Per il 2012 è programmato il meeting con gli esperti per individuare i criteri di selezione per i Laboratori del Network (*Institut Pasteur* – IP, Parigi, gennaio), il primo Workshop con sessioni formative (ISCIII, Madrid, febbraio-marzo), il meeting con i Direttori dei Laboratori selezionati per il Network (*Refik Institute*, Ankara, marzo), il secondo meeting dello SC (DG *Development of the European Commission* – DEVCO, Bruxelles, aprile), una indagine per evidenziare le necessità da supportare per migliorare la sorveglianza di possibili minacce presso i Punti di Entrata (che è risultata essere una priorità da rafforzare nel quadro dell'implementazione delle IHR-2005 (maggio), il primo training di laboratorio (IP, Parigi, luglio) la messa a punto del prototipo della Piattaforma interoperabile per l'allerta precoce (febbraio-ottobre) e il primo meeting di Progetto (*Institut de veille sanitaire* – InVS, Parigi, ottobre).



## **Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk**

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Il progetto si è concluso a luglio 2011 ed 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 2011**

L'unità partecipante ha eseguito in data 15/11/2010 il terzo controllo di qualità del progetto europeo *Establishment of quality assurances for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk* coordinato dal *Robert Koch Institut* di Berlino, Germania, con eccellenti risultati. A gennaio 2011 ci sono stati i risultati e si è proceduto alla valutazione dell'esercitazione a alla conservazione dei ceppi e di riferimento di patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia mallei*. 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.

Il ruolo di questa unità a conclusione dell'attività progettuale è stato quello di fornire reagenti utili alla diagnostica a varie unità che ne hanno fatto richiesta.

In particolare, l'unità ISS ha estratto DNA di *Yersinia pestis* da poter utilizzare come controllo positivo per la messa a punto di sistemi molecolari riproducibili per la prima identificazione e lo ha spedito su richiesta all'IZS della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Sezione Diagnostica di Pavia, Centro di riferimento nazionale per la tularemia, Centro di riferimento nazionale per le clamidiosi animali – Pavia e al S.C. Biotecnologie, IZS del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Torino. Inoltre in data 25/5/2011 sono stati forniti cinque ceppi di riferimento di *Bacillus anthracis* al laboratorio di Biologia molecolare del Centro di Medicina Militare e Ricerca veterinaria - Roma.

Il responsabile del progetto ha partecipato al meeting conclusivo svoltosi a Bruxelles il 11-12/04/2011 e ha consegnato la rendicontazione finale del progetto a Settembre 2011. L'attività verrà finaziata al prossimo progetto QUANDIP 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.

### **Attività programmata 2012**

Progetto concluso a luglio 2011.

## **EU Joint Action: health examination survey**

La *Joint Action* è un'azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i Paesi dell'UE, caratterizzata dalla 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* per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull'esempio della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), indagine periodica condotta negli USA. 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 35-79 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. Antropometria e pressione arteriosa vengono misurate; abitudini e stili di vita vengono raccolti attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla 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 scala di valutazione di autonomia nelle attività quotidiane - scala delle attività strumentali della vita quotidiana o *Activities of Daily Living - Instrumental Activities of Daily Living* - 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. Tutti i dati raccolti sono disponibili sul sito web del progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)); è stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura.

## Resoconto attività 2011

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 (<65 anni) è stato introdotto il *Mini Mental Test Examination* di Folstein per la valutazione del livello di attenzione e dei disturbi cognitivi; la performance fisica viene valutata con il questionario ADL-IADL. Questo permette di avere il quadro di alcune patologie cronico-degenerative dell'età media, come malattie cardio-cerebrovascolari, diabete, obesità, bronco-pneumopatie cronico-ostruttive, ma anche dei disturbi cognitivi e della disabilità in età avanzata. È stata aggiunta al questionario l'informazione autoriportata del peso e dell'altezza autoriportati, informazione condivisa con il gruppo dell'Istituto Centrale di Statistica, per valutare la differenza fra valore antropometrico autoriportato e raccolto attraverso un esame valutativo diretto della popolazione. Inoltre è stata aggiunta l'informazione sulla vaccinazione antinfluenzale.

Nel 2011 l'indagine è stata condotta in altre quattro Regioni: sono state esaminate, nella fascia di età 35-79 anni, 880 persone in Campania, 635 persone in Lombardia, 221 persone in Liguria; nella fascia di età 25-64 anni sono state esaminate altre 193 persone in Piemonte. La partecipazione media è stata del 55% 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 la 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](http://www.cuore.iss.it)).

Sono stati inviati al Centro di Coordinamento europeo di Helsinki i dati relativi allo studio pilota europeo, che riguardano i soggetti di età compresa fra 25 e 64 anni.

## **Attività programmata 2012**

Proseguiranno le operazioni di screening in Lombardia, Toscana, Trentino e Abruzzo seguendo le stesse procedure e metodologie descritte nel manuale delle operazioni. Verranno analizzati i dati sulla distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle principali patologie cronico-degenerative, singolarmente per fasce di età e sesso, per Regione, per macroaree geografiche, per l'intero territorio. Per alcuni gruppi di popolazione quali gli anziani, i migranti, le donne in menopausa, saranno disponibili statistiche separate. Tutti i dati raccolti saranno disponibili sul sito web del progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)) e pubblicati in riviste scientifiche.

## **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 CE (VI Programma Quadro – DG *Research and Innovation*) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento dell'unico *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Il NEAT (*European AIDS Treatment Network*) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi Paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca clinica in questo campo. Partecipano inoltre cinque agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi Paesi membri della comunità europea.

Obiettivo del NEAT è di creare una stabile e duratura collaborazione a livello europeo per quanto riguarda la ricerca clinica nel campo dell'HIV, sfruttando e capitalizzando le *expertise* e le risorse esistenti ma disperse in Europa. Le attività del NEAT si focalizzano sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche, 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. Contribuisce infine a implementare le nuove direttive Comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche. Inoltre il progetto prevede anche l'organizzazione di progetti educazionali che possano aiutare ad esportare in tutti i Paesi coinvolti le conoscenze esistenti in Europa, e facilitare la mobilità dei ricercatori e clinici, in particolare coinvolgendo e promuovendo la collaborazione con i Paesi dell'Europa dell'est.

Il Programma comune delle attività del NEAT è strutturato in quattro aree principali:

- Funzionamento del Network: che prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità.

- Ricerca clinica: che prevede la 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.

La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica nel settore HIV. Il network 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, come complemento all'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Inoltre il NEAT si propone di tracciare una 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 Area di ricerca europea. L'obiettivo principale e più ambizioso del network è rappresentato dal *trial* clinico NEAT-001. Esso rappresenta il più grande studio strategico pan-europeo mai organizzato nel campo dell'HIV/AIDS. Il protocollo prevede di comparare due regimi antiretrovirali per i pazienti HIV+ *naïve* al trattamento: la combinazione tenofovir/emtricitabina/darunavir, indicata dalle linee guida internazionali come il regime di prima scelta in questi pazienti, e la combinazione darunavir/raltegravir, combinazione innovativa e promettente, ancora mai testata in estesi studi clinici randomizzati. Il disegno dello studio, che prevede l'arruolamento di 800 pazienti da 87 centri dislocati su 15 Paesi europei, durerà 96 settimane, consentendo quindi una valutazione su lungo periodo, dell'efficacia e sicurezza di entrambi i regimi. Oltre al protocollo principale, una serie di sottostudi sono stati disegnati per esplorare nuovi e importanti aspetti delle terapie antiretrovirali, quali l'impatto del trattamento sul metabolismo osseo e le funzioni cognitive. La difficoltà nell'organizzare un tale studio è legata alla necessità di armonizzare e rispettare le richieste etiche e regolatorie di ciascun Paese partecipante, rispettando contemporaneamente le regole della commissione europea. Inoltre anche l'aspetto finanziario ha richiesto sforzi aggiuntivi per la necessità di reperire risorse aggiuntive al finanziamento Europeo. Tuttavia l'importanza del progetto e l'impatto previsto dei risultati che saranno ottenuti ha permesso non solo di reperire i fondi necessari ma anche di assicurare la piena collaborazione e dedizione di tutti i partecipanti. Inoltre la comunità dei pazienti ha fortemente supportato lo studio.

Un altro importante prodotto del NEAT sarà lo studio HIV/HCV-Probe-C, che affronta il problema emergente a livello mondiale delle infezioni acute da HCV nei soggetti HIV-positivi. Per lo studio di tale problematica, all'interno del NEAT è stato istituito un gruppo comprendente i maggiori esperti nel settore a livello europeo. Lo scopo sarà quello di istituire una coorte di pazienti per uno studio prospettivo osservazionale sulla storia naturale e sul trattamento delle infezioni acute da HCV negli individui HIV+ in Europa. La coorte prevede 600 tra soggetti HIV+ e HIV- e rappresenterà una sorgente importante e senza precedenti di dati utili per la diagnosi, la definizione dei casi, l'epidemiologia, i fattori di rischio per la trasmissione del virus, la storia naturale e la patogenesi di questa co-infezione.

## Resoconto attività 2011

Per quanto riguarda le aree principali di attività del NEAT, nell'anno 2011 l'attività di ricerca clinica si è focalizzata principalmente sul *trial* NEAT-001. Sono stati arruolati e randomizzati entro il 5/10/2011, 807 pazienti, come previsto dal protocollo. Tutti i 15 Paesi partecipanti hanno arruolato almeno un paziente e sono stati aperti 82 siti (sui 92 inizialmente previsti; 89%): due in Austria, quattro in Belgio, due in Danimarca, otto in Germania, 19 in

Francia, otto nel Regno Unito, tre in Grecia, uno in Ungheria, nove in Italia, due in Irlanda, tre nei Paesi Bassi, uno in Polonia, tre in Portogallo, 13 in Spagna, quattro in Svezia. I pazienti arruolati sono stati 807 di cui quattro in Austria, 52 in Belgio, 24 in Danimarca, 103 in Germania, 228 in Francia, 103 nel Regno Unito, nove in Grecia, sei in Ungheria, 115 in Italia, 12 in Irlanda, sei nei Paesi Bassi, 11 in Polonia, 25 in Portogallo, 78 in Spagna, 31 in Svezia.

Nel 2011 è stato portato avanti lo studio Probe-C, nell'ambito del quale sono state prodotte numerosissime pubblicazioni scientifiche. Il protocollo dello studio è stato finalizzato, come anche la scheda di consenso informato. Nei Paesi partecipanti è stata ottenuta l'approvazione dai comitati etici. Inoltre in collaborazione con Euro SIDA *HIV Collaboration Data Exchange Protocol* (HICDEP), è stato implementato un database specifico per l'inserimento di tutti i dati.

Nell'ambito dei "NEAT Integration Grants", sono stati portati avanti gli otto progetti finanziati a fine 2010, per la promozione dell'integrazione della ricerca tra i partner del network anche con la collaborazione di sette centri esterni. Questi progetti hanno portato a diverse pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

## Attività programmata 2012

Per quanto riguarda lo studio clinico NEAT-001, si prevede, entro la fine del 2012, l'analisi *ad interim* dei dati raccolti (entro settembre 2012 si prevede la visita della 48<sup>a</sup> settimana dell'ultimo paziente). Inoltre verranno portati avanti numerosi sottostudi collegati al NEAT-001, e dall'analisi dei dati si prevede di ottenere risultati di grande rilevanza scientifica.

Nell'ambito dello studio Probe-C, si prevede nel 2012 di iniziare l'analisi genetica dei campioni raccolti a livello di polimorfismo dell'IL-28, oltre alla risposta al trattamento e alla analisi dei fattori di rischio. Inoltre verranno implementati nel 2012 i sottostudi previsti (immunologia, virologia, farmacocinetica). Verranno sviluppate delle SOP a livello europeo per lo sviluppo di database osservazionali e sviluppato un manuale su come istituire un database osservazionale.

Nell'ambito dell'attività di integrazione scientifica, è stato finalizzato nel 2011 un accordo con la Gilead Sciences Europe, per il finanziamento di due-tre progetti di ricerca che prevedono la collaborazione tra partner del NEAT. I progetti finanziati dovranno cadere nelle aree della ricerca traslazionale e di base o nella ricerca clinica nel campo dell'HIV includendo le co-infezioni HIV/HCV, escludendo gli studi clinici randomizzati. A gennaio del 2012 verranno raccolte le proposte dai partners, e successivamente revisionate e approvate dallo *Steering Committee* del NEAT. I progetti potranno avere una durata di due anni e terminare quindi intorno a metà 2014 con un dettagliato resoconto dell'attività svolta.

Inoltre verranno portati a termine nel corso del 2012 tutti gli *Integration Grant* finanziati e verranno fatti i relativi resoconti dell'attività scientifica svolta. Si prevede la produzione di numerose pubblicazioni scientifiche.

## Il sistema di sorveglianza PASSI

Nel Piano sanitario nazionale 2006-2008 si trova esplicitata l'esigenza di monitorare i fattori comportamentali di rischio per la salute e la diffusione delle misure di prevenzione. In questo ambito, il Ministero della Salute ha affidato al CNESPS dell'ISS il compito di mettere a punto 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".

Questo è concepito perché si abbiano a disposizione 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* ai vari livelli (locale, regionale e nazionale). Il sistema si basa sul lavoro dei dipartimenti di prevenzione delle ASL: un vero e proprio network nazionale, costituito da servizi e professionisti che si dedicano alle attività di 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 opera in funzione di 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 (25 interviste per 11 mensilità per ASL) avviene continuamente 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, sui principali fattori di rischio comportamentali e interventi preventivi.

Gli ambiti indagati sono: salute percepita, stili di vita, adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), rischio cardiovascolare, salute mentale, sicurezza (stradale, domestica, sul lavoro). Sono sperimentati anche moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze, o parti relative a problemi emergenti, come l'epidemia da virus influenzale A/H1N1 nel 2009 o le conseguenze del sisma del 6/4/2009 in Abruzzo. Tramite il software per l'analisi standard dei dati, 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, ai tre livelli.

### **Network**

I team aziendali sono guidati da coordinatori, che partecipano a un gruppo di lavoro regionale che è anch'esso guidato da un coordinatore, figura che si connette a 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 esperti, coordina il sistema.

Gli scambi all'interno del network avvengono attraverso vari canali e con diverse modalità:

- portale ([www.passidati.it](http://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; confronto e discussione;
- web site (<http://www.epicentro.iss.it/passi/>) che registra notizie e documenti utili al network PASSI, anche ai 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, volti alla 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 una 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 (ad esempio alcol, fumo) frequentemente utilizzate nel corso delle giornate dedicate alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul tema (es. *Alcohol Prevention Day* o *No Tobacco Day*);
- sito web ([www.epicentro.iss.it/passi](http://www.epicentro.iss.it/passi)) per la maggior parte aperto al pubblico, fa una rassegna dei 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'altra 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 costituito dai tre report brevi annuali per l'Osservatorio Nazionale Screening;
- articoli per il Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN);
- articoli scientifici per la letteratura.

## **Resoconto attività 2011**

### **Sistema informativo**

L'attività riguardante il sistema informativo può essere suddivisa in aree:

- Rilevazione
  - rilascio, implementazione e utilizzo per data entry da parte di tutte le ASL del nuovo client per il Questionario 2012;
  - migliorare la copertura territoriale, includendo nuove ASL della Sardegna e della Calabria;
  - effettuare >35.000 interviste.



- Gestione database
  - Attività di analisi di routine sono:
    - dataset 2011 chiuso e corretto entro il mese di febbraio;
    - monitoraggio periodico e feedback ai coordinatori regionali;
    - monitoraggio qualità rilevazione: verifica e correzione dei dataset (allerta rapida per errore grave in regioni con andamento critico della rilevazione);
    - statistiche tratte dai diari del *pool* di ASL;
    - analisi di coerenza interna al dataset.
  - Progetti specifici relativi al monitoraggio:
    - Livello base: attività di controllo routinarie volte a mantenere un livello base di qualità e standardizzazione;
    - Livello avanzato: analisi approfondite sulla qualità dei dati:
      - completezza questionario,
      - correzioni sui questionari, analisi dei rifiuti (mancate risposte totali),
      - analisi delle mancate risposte parziali,
      - analisi dell'effetto intervistatore.
    - Progetto di sviluppo: interrogazione dinamica dei dati sul web.
- Validità dei dati
  - Effettuare studi sulla validità del questionario PASSI, attraverso il confronto con fonti diverse, per quanto riguarda:
    - stima prevalenza obesità e fattori di rischio cardiovascolare,
    - stima prevalenza uso sistemi di ritenuta in auto,
    - ricorso agli screening oncologici.
- Analisi dei dati
- Occorre:
  - 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
- Si prevede:
  - rilevazione esigenze per 2013 in funzione della EXPO 2015 di Milano (moduli fissi e opzionali);
  - ricevimento e primo filtro proposte pervenute;
  - istruttoria delle proposte e decisione su quali accettare;
  - predisposizione e test del questionario 2013;
  - nuove versioni di questionario testati e pronti all'uso.

### **Network**

Si è proceduto alla costruzione di una più forte identità del coordinamento nazionale attraverso:

- quattro incontri nella forma di 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, Società italiana di medicina generale (SIMG), Salute mentale, medicina del lavoro, malattie respiratorie croniche;
- monitoraggio intensivo delle Regioni sotto media e sostegno;
- replica audit anche in forma ristretta per esigenze informative specifiche e condivisione con Regioni dei risultati.

### **Comunicazione dei risultati**

La comunicazione avviene tramite:

- Web site
  - sito web alimentato sistematicamente;
  - implementazione reportistica dinamica.
- Reportistica – Comunicazione
  - standard dei risultati a livello di ASL e Regioni;
  - dati nazionali con report;
  - schede tematiche (Guadagnare Salute) in occasione delle giornate nazionali;
  - a livello locale.
- PASSI-one
  - cinque numeri sulle modalità di raccolta di dati riferiti.
- Comunicazione scientifica
  - produzione rapporti per la comunità professionale: includere PASSI in report di settore, riviste società scientifiche (Epidemiologia e Prevenzione, Rivista SIMG) e in settori specifici quali le disuguaglianze;
  - fornire contributi in principali convegni delle società professionali, congressi e convegni di sanità pubblica;
  - produzione di articoli scientifici per:
    - o riviste nazionali e il BEN
    - o la letteratura internazionale.

### **Formazione**

La formazione avviene attraverso:

- quattro incontri accreditati ECM per i coordinatori regionali, di cui il secondo nell'ambito della manifestazione Guadagnare Salute a Venezia;
- effettuare un corso sulla sorveglianza nelle Regioni critiche e sostenere la formazione sul campo regionale;
- costruire la *community* di analisti PASSI.

### **Sistema**

Nel 2011 ci si è occupati di:

- rendicontare 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 LEA;
- inserire dati PASSI in atti programmatori regionali e simili;
- valutazione complessiva sull'intera sperimentazione.

### **Studi secondari**

Studi secondari sono stati:

- conclusione del progetto sulle conseguenze sulla salute del terremoto de L'Aquila;
- valutazione dell'assistenza a persone affette da diabete.

## **Attività programmata 2012**

### **Sistema informativo**

L'attività riguardante il sistema informativo può essere suddivisa in aree:

- 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**

Si desidera procedere alla costruzione di una più forte identità del coordinamento nazionale attraverso:

- 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**

La comunicazione avviene tramite:

- Web site
  - sito web alimentato sistematicamente;

- implementazione reportistica dinamica.
- Reportistica – Comunicazione:
  - standard dei risultati a livello di ASL e 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:
    - o cinque articoli per il BEN;
    - o due articoli per la letteratura internazionale.

### **Formazione**

La formazione avviene attraverso:

- 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**

Nel 2012 ci si è occupato di:

- rendicontare 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 LEA;
- inserire dati PASSI in atti programmatori regionali e simili;
- valutare complessivamente l’intera sperimentazione.

### **Studi secondari**

Studi secondari saranno:

- 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/cnrmr](http://www.iss.it/cnrmr)).

## **Resoconto attività 2011**

Il 28/2/2011, 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.

In questa edizione molti artisti dell'Accademia delle Belle Arti di Roma hanno partecipato presentando le loro opere. Le giornaliste Giovanna Rossiello, Roberta Barbi, Federica Gentile e Teresa Carbone hanno letto le opere vincitrici. Il Maestro De Carlo e i musicisti del Conservatorio "A. Casella" dell'Aquila, hanno suonato brani musicali di John Dowland.

Anche quest'anno, come sempre le scuole, sono state le grandi protagoniste di questo evento. Infatti fra i vincitori ci sono state intere classi e singoli alunni. Durante la premiazione dei vincitori è stata allestita la mostra con tutte le opere figurative; inoltre è stata pubblicata l'antologia contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

## **Attività programmata 2012**

Obiettivo dell'evento è dare voce e visibilità al cittadino che convive con una malattia rara, aggiornandosi ogni anno nei contenuti e nella forma.

Nel prossimo triennio, l'attività verrà rivolta anche agli studenti delle scuole, si amplieranno le tematiche e si cercheranno nuovi canali di diffusione dell'evento.

## **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 (PS). Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 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 [...] dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali [...]”.

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 PS, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al PS.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all’interno del progetto EUROCAST e proseguiranno nell’ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

## **Resoconto attività 2011**

La prevenzione degli eventi accidentali e violenti richiede la disponibilità di sempre più adeguati sistemi di sorveglianza, in grado sia di fornire un attendibile quadro accidentologico su cui formulare appropriate strategie di prevenzione, sia di segnalare problematiche emergenti e di contribuire alla caratterizzazione di comportamenti e situazioni a rischio e di oggetti, infrastrutture e altri agenti potenzialmente pericolosi, si è ritenuto necessario potenziare le capacità operative del sistema di sorveglianza SINIACA. Questo sulla base della sperimentazione positivamente conclusasi nel corso del 2011, nell’ambito del progetto europeo INTEGRIS (*Integration of European Injuries’ Statistics*) di integrazione della sorveglianza italiana di pronto soccorso degli infortuni domestici (SINIACA), stradali (Dati incidenti stradali, DATIS) e violenti (aggressione, auto-lesione) con il sistema delle SDO nell’ambito della rete europea EU-IDB (*European Injury DataBase*) di sorveglianza degli incidenti.

## **Attività programmata 2012**

Ad ulteriore integrazione dell’attività SINIACA, anche nel 2012 la rete di rilevamento degli infortuni si avvarrà di un maggior numero di centri di PS distribuiti in area urbana, medio-urbana e rurale e operanti in 11 Regioni italiane: Valle d’Aosta, Piemonte, Provincia autonoma di Trento, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Abruzzo, Molise e Sardegna.

L’attività del SINIACA consentirà l’attuazione della raccomandazione del Consiglio dell’UE n. 2007/C 164/01, che prevede l’utilizzo dei dati esistenti a livello nazionale e regionale in materia d’infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, nonché quanto previsto dalla normativa vigente (Legge 493/1999), con attuazione delle linee di supporto delle azioni previste dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, di cui al paragrafo 3.2 (Area della Sicurezza), punti c) e a). Tali attività garantiranno la rilevazione e la conversione in formato europeo dei casi d’incidente domestico resi disponibili dai centri di PS collegati al sistema nonché un’ulteriore ampliamento della sorveglianza anche ad altre tipologie d’incidente: stradali, intenzionali, avvelenamenti/ intossicazioni e annegamenti.

La rete italiana dei centri di PS operanti nell'ambito del sistema SINIACA adoterà il *Minimum Data Set* (MDS) stabilito dal comitato di coordinamento del JAMIE. Sarà sperimentata l'adozione del *Full Data Set* (FDS) per la registrazione dei prodotti coinvolti in incidente. Al riguardo si utilizzerà un metodo di risposta semi-strutturata nel campo di descrizione a testo libero dell'incidente, previsto dal SINIACA. Ove questa modalità si rivelasse troppo onerosa, verrà sperimentato lo sviluppo un sistema di riconoscimento automatico di alcune specifiche categorie di prodotti di maggior interesse, a partire dal referto a testo libero dell'incidente. Tale procedura automatizzata è stata testata con successo dall'ISS (oltre l'85% dei casi classificati correttamente), per le sostanze caustiche, su un'ampia casistica pregressa di PS del SINIACA.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nelle aree della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza alimentare e delle patologie nutrizionali. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento è stato designato quale sede di laboratori e centri di riferimento a livello nazionale e internazionali: 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 e Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. 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 CE 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.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali***

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005)

prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza 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 caratterini 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'EU-RL-MMP (*European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products*) ANSES di *Maison Alfort* -Francia, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 dall'LCR;
- collaborare con Laboratorio Comunitario di Riferimento.

***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 ai Laboratori nazionali di riferimento dell'UE (NRL), alla CE e ai Paesi terzi.

***Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici***

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 CE n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della CE n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della CE n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.



### ***Centro nazionale di riferimento per il botulismo***

L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 1/7/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- 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.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi***

Questo LNR ha svolto fino al 2010 attività di sostegno del *Community Reference Laboratory* (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.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 dal Ministero della Salute in ottemperanza al Regolamento 882/2004 (Prot DSVET 2/255/P del 7/3/2007X).

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.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale***

Al Dipartimento fanno capo le attività concernenti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 4/8/1999 n. 336 (GU n. 230 del 30/9/1999, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29/4/1996). Le attività includono:

- sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;

- assistenza al Ministero 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.

### **Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 piombo (Pb), cadmio (Cd) e mercurio (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 EU-RL *for Chemical Elements in Food of Animal Origin* (CEFAO), Roma; *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 2011**

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento europei (EU-RL) e nazionali (LRN) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso l'SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati due dei tre Laboratori europei di riferimento presenti in Italia:

- il Community Reference Laboratory for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E. coli* (VTEC);
- il Community Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal origin.

Questi operano su incarico della DG SANCO della CE, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati i seguenti Laboratori e Centri nazionali di riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *Escherichia coli*;
- LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;

- LNR per gli IPA;
- LNR additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR metalli pesanti negli alimenti;
- LNR micotossine negli alimenti;
- LNR per gli elementi inorganici negli alimenti di origine animale;
- LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB).

Nel corso del 2011, in base a quanto previsto dal Reg. CE 882/2004, gli EU-RL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla CE e agli LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione. In particolare, l'EU-RL per *Escherichia coli* ha profuso particolari sforzi per dare assistenza alla CE, al Ministero della Salute e agli LNR per far fronte alle problematiche diagnostiche ed epidemiologiche necessarie per il controllo dell'epidemia da VTEC O104:H4 che ha colpito la Germania e altri Paesi europei nel corso dell'estate.

In merito ai LNR, nel 2011, questi hanno collaborato con gli EU-RL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EU-RL ai laboratori nazionali ufficiali e al Ministero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2011, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del Dipartimento SPVSA, oltre 1.500 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, l'SPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2011.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la 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, vibroni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

## Attività programmata 2012

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EU-RL e degli LNR costituisce una delle rappresentazioni più efficaci e qualificanti di quello che dovrebbe essere il ruolo proprio dell'ISS quale organo centrale del Sistema Sanitario Nazionale.

Le attività degli LNR proseguiranno nel 2012 secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale in merito ai metodi analitici e diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la produzione di materiali di riferimento, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EU-RL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EU-RL. Gli EU-RL, continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico-scientifico per la CE e gli LNR.

I Laboratori di Riferimento promuoveranno e parteciperanno a progetti di ricerca nei propri ambiti di competenza al fine di mantenere e promuovere il livello della propria autorevolezza scientifica.

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione dell'SGQ dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento dell'SPVSA come *provider* di prove interlaboratorio (PT-*provider*), secondo la norma ISO 17043.

Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività del LNR per le infezioni da *E. coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stipiti di *E. coli* e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'EDCD per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività dell'LNR per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di un progetto di ricerca (Ricerca Finalizzata 2009) mirato a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il CRNB proseguirà la sua attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Il complesso delle attività che verranno svolte dai Laboratori di Riferimento nell'interfaccia uomo/animale saranno programmate di concerto con il Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio al fine di impiegare i dati prodotti per indagare il reale impatto delle varie patologie, i fattori di rischio in causa e l'efficacia delle misure di controllo.

## 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 2011

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- È proseguito l'aggiornamento del *Reporting System Doping-Antidoping* comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di Report.
- Nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2011 sono state effettuate 70 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 13/4/2001.
- È stata espletata la convenzione tra CVD e l'ISS per un progetto di formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping che ha visto attuare i seguenti progetti:
  - progetto n. 1 "Palestra Sicura";
  - progetto n. 2 "Aggiornamento dei referenti scolastici della salute sulle problematiche doping correlate";
  - progetto n. 3 "Validazione di un sistema informatizzato dedicato alla gestione dei dati anamnestici di atleti agonisti finalizzata alla realizzazione del passaporto biologico";
  - progetto n. 4 "Studio delle vie di approvvigionamento delle sostanze vietate per doping con riguardo ai siti internet: mappatura e caratterizzazione analitica";
  - progetto n. 5 "Percorsi di aggiornamento per la magistratura per l'applicazione della Legge 376/2000";
  - progetto n. 6 "Master per ispettore investigativo antidoping – Nas".

È proseguita l'attività relativa al progetto "Analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta" in collaborazione con i NAS.

È proseguita l'attività relativa al progetto "Nanoproteomica per la determinazione dell'uso dell'ormone della crescita ricombinante: correlazione con indicatori biochimici di *addiction* nell'atleta".

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>).

## Attività programmata 2012

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).

Proseguirà l'attività di aggiornamento del *Reporting System Doping-Antidoping*.

Proseguiranno le 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 13/4/2001.

## 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).

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le Regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano). Grazie ai dati di prevalenza raccolti nel 2008-9, è stato possibile ridurre il campione necessario e sono quindi stati raccolti dati su 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2010 il 22,9% dei bambini è risultato in sovrappeso e l' 11,1% è obeso (valori leggermente più bassi di quelli riscontrati nella prima raccolta: 23,2% e 12,0% rispettivamente). 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. Il 9% dei bambini non consuma la prima colazione e il 30% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 32% di bambini 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 48% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

In media il 18% dei bambini campionati ha dichiarato di non aver praticato attività fisica nella giornata precedente l'indagine. È risultato che il 22% dei bambini effettua solitamente attività fisica per non più di un'ora a settimana e il 25% 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 34% dei bambini trascorre meno di due ore al giorno davanti alla TV o giocando al computer, come raccomandato a livello internazionale, mentre il 7% 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 (46%) 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 della WHO europea "*Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*". OKkio alla SALUTE permetterà di monitorare il fenomeno nel tempo e geograficamente e di promuovere interventi di prevenzione.

## Resoconto attività 2011

Durante il 2011 si sono svolte le seguenti 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 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.
- Preparazione di un report nazionale con i dati della seconda raccolta per la diffusione dei risultati.
- 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 per la diffusione dello studio Comportamenti collegati alla salute in ragazzi di età scolare (*Health Behaviour in School-aged Children, HBSC*).
- Inizio della raccolta delle esperienze attualmente in corso nel Paese per la prevenzione dell'obesità nei bambini.

## Attività programmata 2012

Le attività previste nel 2012 sono:

- Realizzazione della terza raccolta dati in tutte le Regioni e nelle Province autonome di Trento e Bolzano.
- Diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla terza raccolta dati di OKkio alla SALUTE.
- Pubblicazione dei risultati dello studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini (Zoom8), in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN).
- Partecipazione al progetto europeo WHO *European Childhood Obesity Surveillance Initiative*, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti.

- Organizzazione di incontri con i referenti regionali.
- Organizzazione di un convegno nazionale di presentazione dei risultati della terza raccolta dati.
- Diffusione dei risultati attraverso convegni e pubblicazioni divulgative e scientifiche.
- Revisione della letteratura scientifica sugli interventi per la prevenzione dell'obesità nei bambini.

## Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone se si pensa che 459 milioni di Europei e sei milioni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. 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 dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. 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 dalla 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 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 dell'ormone tireostimolante (*Thyroid-stimulating hormone*, 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 viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. 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 di BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNE 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 2011**

I risultati ottenuti relativamente all'attività di monitoraggio dell'OSNAMI indicano che 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.

In particolare, per ciò che riguarda la valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, la percentuale di vendita di sale iodato è risultata essere nel 2010 pari al 44% della vendita globale di sale in Italia, percentuale di vendita che risulta essere ancora molto lontana da quel 90% indicato dalla WHO come obiettivo da raggiungere. Inoltre, un altro dato emerso da questa analisi è rappresentato dallo scarso utilizzo di sale iodato nella ristorazione collettiva (solo 20% nel 2010) che nel nostro Paese contempla circa due miliardi di pasti/anno. Per ciò che riguarda la valutazione dell'efficacia della iodoprofilassi, sia l'analisi dei dati del TSH neonatale che i dati di prevalenza di gozzo in campioni rappresentativi di bambini in età scolare hanno confermato il persistere di una condizione di iodocarenza nella popolazione. Per ciò che riguarda infine, l'incidenza nazionale di ipotiroidismo congenito, questa risulta significativamente più elevata di quella stimata a Bolzano dove la iodoprofilassi è attiva dai primi anni '80 (1:2.000 vs 1:5.000 nati vivi).

Il monitoraggio dei nuovi casi di ipertiroidismo, è stato realizzato in collaborazione con l'Osservatorio Medicinali dell'ISS attraverso l'analisi dei dati relativi al consumo in Italia dei farmaci anti-tiroidei, quale indicatore indiretto di nuovi casi di ipertiroidismo. L'analisi ha dimostrato che anche nel 2010 nessuna variazione significativa è stata rilevata per il metimazolo in termini di "pezzi venduti/1.000 abitanti" (2005= 11,5 pezzi/1.000 ab; 2010= 12,4 pezzi/1.000 ab).

Relativamente all'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'utilizzo di sale iodato presso la popolazione, si è attivata la collaborazione con i medici del territorio. In particolare, con gli MMG, ai quali è stato distribuito materiale divulgativo da diffondere negli ambulatori, e con i medici dei Servizi Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIAN) delle ASL specificamente per la promozione dell'utilizzo di sale iodato presso la ristorazione collettiva.

Infine è stato aggiornato il sito web dell'OSNAMI (<http://www.iss.it/osnami/>).

## **Attività programmata 2012**

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2012 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 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](http://www.iss.it/osnami)) nel quale verranno riportati i dati di monitoraggio raccolti dall'Osservatorio.

## Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal 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 Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping e, recentemente, sul Progetto Naso Rosso;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web [www.oss.it/ofad](http://www.oss.it/ofad);
- prodotto e aggiornato le “Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo”;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare tra i giovani in collaborazione con varie istituzioni (MIUR, Ministero della Salute) nei tre settori di interesse, fumo, alcol, droga, e in quello del doping.

### Resoconto attività 2011

Nel 2011 l'OssFAD ha organizzato il Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” giunto ormai alla XIII edizione. Il tema del 2011 è stato “La Convenzione Quadro dell'OMS sul Controllo del Tabacco”.

Il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAl) 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 dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che ha permesso di organizzare una banca dati che è stata pubblicata online sul sito [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad). Nel 2011 sono stati censiti 396 di cui 303 afferenti all'SSN e 96 alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT).

Ha realizzato una pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo “Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2010)” – *Strumenti di riferimento* 11/S1.

È proseguita la distribuzione dei kit contenenti materiale didattico e informativo alle scuole che ne hanno fatto richiesta.

È continuata l'attività del Telefono Verde Anti Doping (TVAD). Il servizio a carattere nazionale, anonimo e gratuito per l'utente, è attivo dalle ore 10.00 alle 16.00. Si rivolge all'intera popolazione e in particolare ai giovani e ai loro familiari, agli operatori sportivi e socio-sanitari, alle istituzioni pubbliche e private.

Sono state prodotte e diffuse brochure informative del servizio di TVF.

È stata proseguita 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.

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD ([www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad)). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

Nell'Home Page è stata creata una sezione dedicata al "Programma Help Mild" un programma di prevenzione e protezione dai danni provocati dal fumo di tabacco e una sezione dedicata al Numero Verde SOS Disturbi Alimentari con la segnalazione del link al sito [www.disturbialimentarionline.it](http://www.disturbialimentarionline.it).

Nella sezione Fumo sono stati inseriti nuovi documenti relativi a: la Giornata Mondiale senza Tabacco, Rapporto Annuale sul Fumo 2011, Indagine DOXA, Premio "Salute e Sanità", Sintesi delle revisioni sistematiche Cochrane sulla efficacia degli interventi di cessazione e prevenzione del fumo di tabacco.

Nella sezione Alcol è stata aggiornata la pagina dedicata al progetto "Operazione Naso Rosso" con il link diretto al sito [www.operazionenasorosso.it](http://www.operazionenasorosso.it) e sono stati inseriti i seguenti materiali: la Guida alla diagnosi dello spettro dei disordini feto-alcolici; la traduzione in italiano del Piano d'Azione Europeo per ridurre il consumo dannoso di alcol 2012-2020.

All'interno della sezione Doping si è provveduto ad aggiornare la lista delle sostanze vietate per doping e il codice mondiale antidoping della *World Anti-Doping Agency* (WADA) e creata una sezione per la divulgazione del kit "Palestra Sicura", Kit formativo/informativo rivolto ai giovani e agli sportivi per la promozione della salute e il contrasto all'utilizzo di sostanze dopanti.

Nella sezione Droga è stata aggiornata la "Cochrane Area" in cui sono pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività che sono frutto della collaborazione tra l'Osservatorio e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol.

Sono state rese disponibili online la "Relazione annuale 2011 – Evoluzione del fenomeno della droga in Europa", e la "World Drug report-2011" delle Nazioni Unite.

## Attività programmata 2012

Le attività programmate per il 2012 sono:

- organizzazione nella Giornata Mondiale contro il Tabacco promossa dalla WHO il XIV Convegno nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale". Il tema per il 2012 sarà: "Le interferenze dell'industria del tabacco";
- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping;
- proseguimento dell'attività del Telefono Verde per il progetto Operazione Naso;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione sui Servizi di Telefono Verde Fumo, Alcol e Doping;
- aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzazione della pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo "Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2011)";
- aggiornamento continuo del sito web [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad);

- proseguimento della collaborazione tra l'OssFAD e il Gruppo editoriale Cochrane su droga e alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

## **Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie**

L'ISS svolge da alcuni anni 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 il 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 2011**

L'attività è stata condotta secondo le seguenti fasi:

- definizione della struttura organizzativa dell'attività;
- messa a punto della struttura di gestione documentale per linea di prodotto;
- preparazione dei supporti documentali per la gestione delle informazioni in arrivo alla segreteria tecnica;
- preparazione modulistica e dei supporti documentali in accordo con gli usi funzionali alla segreteria tecnica;
- nuovo organigramma emesso da parte del Direttore di Dipartimento;
- partecipazione alla ricognizione comunitaria riguardante le *Test House* in Europa, in grado di offrire una opinione con prove sul mercato comune.

## **Attività programmata 2012**

L'attività prevista è la seguente:

- Supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione per la sezione del Dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione.
- Rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca, vigilanza e sorveglianza correntemente eseguita per il Ministero della Salute. Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.
- Curare l'accensione di nuove linee di prodotto aumentando l'offerta dell'ISS.
- Promuovere la collaborazione almeno nazionale tra i laboratori di prova che si occupano di DM per complementarità.
- Curare aspetti pubblicitari come la pagina web e mettere in atto quanto necessario a far conoscere l'attività dell'ISS come *Test House*.
- Aggiornamento tariffario e messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione della offerta ISS.

## **Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)**

PITER è la piattaforma che il Dipartimento del Farmaco dell'ISS, in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e altre società scientifiche hanno costituito per studiare, in una coorte nazionale di pazienti affetti da HCV, l'applicazione dei nuovi farmaci in grado di controllare/risolvere l'infezione dal virus dell'epatite C, i cosiddetti *Direct Acting Antiviral*

(DAA). È materia di discussione se queste nuove terapie miglioreranno le percentuali di cura nei pazienti infettati dal virus C e la mancanza di dati, in particolare nei diversi contesti socio-sanitari del nostro Paese, deve essere rapidamente colmata. PITER predisporrà studi, ricerche e analisi sull'esito delle nuove terapie e in confronto con le terapie attuali, le cosiddette *Standard of Care* (SoC) ribavirina + interferon. Questo avverrà andando ad analizzare tutti i pazienti affetti da HCV che visitano i centri di ricovero e cura selezionati, a qualunque titolo essi si presentino (pazienti *naïve*, già in terapia con SoC, in terapia con DAA, con diverso grado di danno epatico, ecc.). Intendiamo, quindi, rispondere a domande chiave correlate alla fisio-patologia della malattia, ai marcatori correlati alla risposta alle terapie e alla progressione della stessa, in modo da poter selezionare in futuro la migliore terapia sia in termini di efficacia che di costo/beneficio. Questo permetterà inoltre di fornire chiare informazioni scientifiche ai decisori politici.

In sostanza gli obiettivi principali di PITER consistono nel migliorare la situazione clinica (fino alla eradicazione del virus) dei pazienti infettati da HCV, valutando la qualità, l'appropriatezza, e l'equità d'accesso alle cure. PITER si propone, inoltre, di fornire alle istituzioni nazionali e regionali gli elementi scientifici per prendere decisioni, iniziative, campagne specifiche di natura informativa, regolatoria e di politica sanitaria.

Dallo studio della coorte reclutata nell'ambito di PITER intendiamo in particolare affrontare i seguenti aspetti specifici: monitorare nei diversi protocolli sperimentali gli effetti secondari e l'aderenza alle terapie, determinare il dosaggio dei vari farmaci, tenendo conto delle differenze di genere e condizione fisiologica, la durata della terapia nei diversi protocolli, la resistenza e le modalità per impedirne l'insorgenza, l'impatto delle terapie nei diversi contesti genotipici dell'ospite, le modalità di mantenimento della terapia attualmente in uso.

Ci aspettiamo che il progetto progressivamente e in maniera dinamica raggiunga i seguenti obiettivi: ridurre ad una singola somministrazione la terapia antivirale; estenderne l'uso a tutti i genotipi virali; impedire l'insorgenza della resistenza virale; determinare il percorso terapeutico da intraprendere nel caso di mancata risposta alla terapia attraverso protocolli di cura alternativi; raggiungere l'eradicazione virale in maniera permanente (*Sustained Virological Response*, SVR) e nel minor tempo possibile, fino all'eradicazione nella totalità dei pazienti trattati; comprendere il rapporto costo efficacia per raggiungere il massimo accesso alle terapie in un quadro di appropriatezza nell'utilizzo dei nuovi farmaci.

PITER è essenzialmente basato sulla collaborazione dei più importanti centri clinici epatologici e infettivologici italiani (da 24 a 30). La piattaforma, quindi, agisce con un approccio chiaramente translazionale combinando lo sviluppo di nuovi metodi per la determinazione di marcatori indicativi nell'iter terapeutico con la diretta osservazione clinica della terapia. In sostanza i risultati sono trasferibili con estrema semplicità perché derivati, in condizioni altamente controllate da centri clinici di eccellenza. PITER sarà, inoltre, guidato scientificamente da un comitato che avrà nei suoi obiettivi precisi la massima trasferibilità anche attraverso la produzione di documenti basati sulla sperimentazione clinica, che hanno lo scopo di aiutare la definizione di protocolli e linee guida.

Finanziamento: richiesto attraverso il bando per la ricerca finalizzata del Ministero della Salute e il bando sulla Ricerca indipendente dell'AIFA.

## **Resoconto attività 2011**

L'attività svolta nel 2011 ha portato alla costituzione della collaborazione ISS/AISF che è stata annunciata in occasione del meeting AISF che si è svolto a Roma nel febbraio 2011 e ratificata dal Comitato Scientifico dell'ISS a dicembre 2011.

A novembre 2011 è stata organizzata presso l'ISS la prima riunione operativa di PITER (*Kick-off Meeting*) che ha portato all'ampliamento della piattaforma grazie al coinvolgimento dei maggiori centri clinici epatologici e infettivologici presenti sul territorio nazionale.

Questa collaborazione ha portato alla stesura di progetti di ricerca italiani (Ricerca Finalizzata 2010) ed europei (FP7).

## Attività programmata 2012

L'attività programmata per il 2012 prevede:

- Il coordinamento, da parte dell'ISS, dei centri italiani coinvolti nel progetto in modo da avviare le attività previste.
- L'avvio di studi clinici pilota, di studi strategici e di studi di *Comparative Effectiveness* con le future nuove combinazioni di farmaci.
- La creazione di un database per il monitoraggio dei dati relativi ai pazienti arruolati nei diversi centri clinici coinvolti nel progetto.
- La partecipazione al bando sulla ricerca indipendente dell'AIFA.
- La partecipazione al Congresso internazionale EASL (*European Association for the Study of the Liver*) che si terrà a Barcellona dal 18 al 22 aprile 2012

## Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta", 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 radiazione ultravioletta (UV) 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: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- 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 2011

Nel corso del 2011, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2010, 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. A seguito di questo lavoro è stato emanato per decreto, in data 12/5/2011, il regolamento di attuazione della legge 1990/1 riportante importanti limitazioni alle caratteristiche e all'utilizzo delle lampade abbronzanti nei centri estetici.

## **Attività programmata 2012**

Nel corso del 2012 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. In particolare è 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.

Verranno avviate collaborazioni scientifiche con altri enti di ricerca sia per la caratterizzazione del rischio, compresa la valutazione delle esposizioni, sia in relazione alla prevenzione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni alla UV, con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione solare.

## **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 cinque e 69 anni di età e la causa di morte era fra quelle che la letteratura scientifica riconosce come comprimibile con azioni preventive adeguate.

### ***II fase dello studio***

Nella seconda fase si è effettuata un'evoluzione e un approfondimento alla luce di due importanti elementi di cui le politiche attinenti alla salute nel nostro Paese debbono tenere conto: l'allungamento della vita media e le differenze di genere: i risultati sono dunque riferiti alle età 0-74 anni e ad uomini e donne.

Uomini e donne si differenziano nettamente nella caratterizzazione delle cause di morte contrastabili. Gli uomini muoiono soprattutto per tumori maligni dell'apparato respiratorio (circa 16.200 decessi nel 2002) e per malattie ischemiche del cuore (15.600 decessi), seguiti dai decessi per tumore dell'apparato digerente e per incidente (circa 10.000 decessi per ciascuna delle due cause). Diverso è il quadro per il genere femminile, dove spiccano i *big killer*, ovvero i tumori maligni del seno e dell'apparato riproduttivo (circa 8.000 decessi). Altre cause rilevanti sono i tumori maligni dell'apparato digerente, le malattie ischemiche e le malattie cerebrovascolari (circa 5.000 decessi ciascuna).

Si evidenzia dunque che per entrambi i generi, e soprattutto per gli uomini, sono appropriate le iniziative di prevenzione primaria, mentre per le donne è anche opportuno estendere le iniziative di screening, quali quelle riguardanti le mammografie e i Pap-test.

### ***III fase dello studio***

Il fenomeno della mortalità evitabile rappresenta la punta dell'iceberg della situazione dello stato di salute delle popolazioni e dunque il Progetto si propone di integrare l'informazione sulla mortalità analizzando un nuovo "universo" di informazioni sanitarie, costituito dalle SDO. Nella piena consapevolezza che le SDO contengano dati non raccolti con finalità epidemiologica, ma che si inseriscono piuttosto in processi di natura amministrativo-contabile, si ritiene tuttavia che l'analisi dei ricoveri per diagnosi fornisca un quadro ampio e articolato dell'ospedalizzazione, fenomeno di grandissimo rilievo per la sanità pubblica, sia per l'importanza delle patologie per le quali si ricorre a questo servizio, sia per il consistente impegno finanziario che le varie realtà territoriali della sanità dedicano alle strutture ospedaliere.

### ***Disseminazione dei risultati: i convegni e il sito web***

In primo luogo gli Atlanti sono stati presentati nel corso di tre Convegni scientifici, che si sono svolti presso l'ISS e hanno visto, negli anni, la partecipazione di figure istituzionali, studiosi e operatori di sanità pubblica.

Per consentire inoltre una disseminazione dei risultati ampia e agevole, è stato particolarmente curato il sito web ([www.atlantesanitario.it](http://www.atlantesanitario.it)). Esso contiene tutti gli Atlanti scaricabili direttamente, i valori di tutti gli indicatori calcolati, le indicazioni bibliografiche.

## Resoconto attività 2011

L'attività del Progetto ERA nel corso del 2011 è consistita nello studio di fattibilità di un aggiornamento dell'applicativo ERA web.

## Attività programmata 2012

Nell'anno 2012 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 menù 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 2012 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 riassumiamo 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 Comunità Europea) 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 2012.

## **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 4/5/2007, 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 4/8/2008 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 medianiche, la progettazione del piano di comunicazione si propone di raggiungere in modo capillare, a livello nazionale, regionale e locale, molteplici soggetti (target), con iniziative di comunicazione concordate e integrate che prevedono il coinvolgimento di istituzioni intersettoriali. Particolare attenzione è riservata al raccordo con altre iniziative esistenti in tema di informazione e promozione della salute, soprattutto se sviluppate in coerenza con gli obiettivi di "Guadagnare Salute", da amministrazioni centrali e locali anche di settori diversi da quello specificamente sanitario.

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 2011**

È stato implementato il piano di comunicazione sulla base della rimodulazione della strategia e degli interventi concordata con la RTI AB Comunicazioni Srl – *Brand Portal*.

L'analisi delle caratteristiche socio-demografiche e degli aspetti psicografici della popolazione ha permesso lo sviluppo di un piano di comunicazione nazionale, rivolto sia alla popolazione generale e declinato su due target primari quali donne e adolescenti, sia al target

secondario, gli operatori sanitari e non sanitari, raggiunti tramite il sito web “Guadagnare Salute”, la newsletter digitale “Guadagnare Salute News”, la diffusione di alcuni prodotti editoriali (brochure a schede e *booklet*) e la partecipazione ad eventi. Per il target primario sono stati utilizzati mezzi di comunicazione differenziati: annunci stampa pianificati su testate *free press* e periodici di settore, spot video, spot radio, sito “Guadagnare Salute”, prodotti editoriali, un pieghevole rivolto alla popolazione generale e uno rivolto alla popolazione femminile, bus itinerante, spazio informativo-espositivo (*corner*) allestito con l’immagine della campagna all’interno delle stazioni di Roma Termini e Napoli Centrale. Per i più giovani sono stati elaborati strumenti appropriati: le cartoline promozionali distribuite attraverso il circuito “Promocard”; la pagina Facebook che ha puntato sulle tematiche del fumo e dell’alcol; strisce pubblicitarie sui siti Studenti.it, Giovani.it, University.it.; concorso online “Crea la tua card” promosso sul sito web, sulla pagina Facebook e dall’Ufficio Stampa del Progetto; video virale caricato su Youtube. Il piano di comunicazione è stato integrato da un piano di formazione rivolto a operatori sanitari e non sanitari che prevede percorsi didattici misti: moduli formativi a distanza supportati da dossier sui temi di Guadagnare salute e sui temi della comunicazione e il *counselling* per la promozione della salute e moduli formativi in presenza, finalizzati all’apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di *counselling* per la promozione di stili di vita salutari che prevedono la realizzazione di un pacchetto formativo.

Si sono consolidati i rapporti con importanti partner del programma Guadagnare salute: Scuola, Società scientifiche degli MMG (SIMG e Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, FIMMG), dei PLS (Società Italiana di Pediatria, SIP e Federazione Italiana Medici Pediatri, FIMP), Associazione dei farmacisti (Federfarma e Assofarm), COOP Italia. Si è conclusa 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. Si è consolidata la collaborazione con i sistemi di sorveglianza OKkio alla SALUTE, HBSC, PASSI e PASSI d’Argento e sono stati progettati in appositi percorsi formativi e poi realizzati strumenti di comunicazione in collaborazione con gli operatori impegnati nei sistemi di sorveglianza. Sono continuate le attività del tavolo di lavoro avviato 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 Centro di Documentazione per la Promozione della Salute (DORS). Sono stati avviati gli accordi con la Regione Veneto per la realizzazione del secondo convegno nazionale sui temi di Guadagnare salute.

## Attività programmata 2012

Il progetto si concluderà il 29 luglio 2012.

Entro tale data si prevede di completare la distribuzione dei materiali realizzati in base alle esigenze regionali.

È prevista un’ulteriore distribuzione dei materiali realizzati nell’ambito della collaborazione con il progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell’età evolutiva (6-15 anni) OKkio alla SALUTE (materiali didattico-informativi “Canguro Saltalacorda” trasformati in poster e poster per gli ambulatori pediatrici).

Sarà realizzata la distribuzione dei materiali concordati con gli MMG, i farmacisti e con la COOP (pieghevoli, poster) utilizzando anche le loro riviste. In particolare con la COOP saranno organizzati specifici eventi per la distribuzione.

Per il 21 e 22 giugno 2012 è programmata la seconda importante manifestazione nazionale nell’ambito delle attività del Programma Guadagnare Salute, “Le sfide della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio” ospitata nel Campus di San Giobbe

dell'Università Ca' Foscari Venezia. L'evento è promosso dal Ministero della Salute, dalla Regione del Veneto, dall'Università Ca' Foscari Venezia e dall'ISS ed è coordinato dal progetto PinC.

A distanza di quasi tre anni dall'evento organizzato nella Regione Campania focalizzato sull'importanza dei dati della sorveglianza di popolazione, questo secondo incontro intende affrontare le sfide originate dalla programmazione e implementazione degli interventi di promozione della salute.

Il gruppo dedicato al progetto curerà il coordinamento degli aspetti scientifici, organizzativi, grafici e amministrativi della manifestazione.

Sarà completata la formazione a distanza e saranno realizzati i pacchetti formativi sulla comunicazione per la promozione della salute e sul *counselling* per la promozione di stili di vita salutari.

Saranno sviluppate le attività del tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche" e promosse in contesti appropriati.

Verranno diffusi tramite il sito e distribuiti in formato cartaceo i materiali di comunicazione (i quattro "Focus paper") realizzati nell'ambito della collaborazione con la sorveglianza HBSC, verrà inoltre completata la sperimentazione dell'*Open mind* con la collaborazione dei referenti regionali e sarà effettuata la distribuzione nelle scuole medie inferiori (terza media) e nel biennio delle scuole superiori.

Saranno concordati materiali di comunicazione nell'ambito della sorveglianza PASSI D'Argento.

Sarà riorganizzato il sito web guadagnaresalute.it e saranno sviluppati gli argomenti.

## **Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal CNAIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

L'organizzazione e la gestione di progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si sottolinea una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e l'allineamento del Programma, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. A partire dal VI Programma Nazionale non si è

operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si avvalgono della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

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

## Resoconto attività 2011

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 del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposals* 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. Per il 2011 la gestione dei fondi del programma è rimasta all'ISS.

Il Programma ha portato l'Italia all'avanguardia nel campo scientifico, per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori.

Per il biennio 2009-2010 e nel suo prosieguo (2011), il Programma ha avuto come obiettivi:

- il consolidamento e lo sviluppo di reti collaborative tra istituzioni ed enti con comprovata esperienza assistenziale e produzione di ricerca biomedica traslazionale, requisiti essenziali per la cura integrata del malato;
- l'organizzazione delle reti coinvolgendo centri dotati di effettiva capacità operativa, tecnologica e professionale.

Nell'anno 2011 il Reparto Patogenesi dei retrovirus del CNAIDS ha sviluppato tre linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale AIDS.

- Utilizzo degli inibitori della proteasi di HIV-1 (PI) come microbiciidi anti-HIV. Abbiamo recentemente pubblicato che i PI inibiscono l'endocitosi di HIV in cellule dendritiche (Muratori, *et al.*, 2009). Questa scoperta è stata nell'ultimo anno sviluppata analizzandone il relativo meccanismo d'azione. In particolare, abbiamo approfondito la relazione fra la diminuzione della adesività cellulare indotta dai PI, l'effetto dei PI sull'espressione della integrina ICAM-1 e della metallo-proteinasi MMP-9.
- Analisi delle conseguenze funzionali del contatto fra cellule infettate da HIV-1 e astrociti. In particolare, abbiamo analizzato la risposta di astrociti umani primari al contatto con macrofagi primari infettati da HIV-1 in termini di produzione di fattori solubili, espressione genica e sopravvivenza cellulare.
- Infine abbiamo ulteriormente sviluppato la nostra piattaforma vaccinale basata su l'incorporazione di antigeni in *Virus-like particle* passando ad un modello di vaccini

basati sull'incorporazione specifica di antigeni vaccinali in esosomi, nano vescicole di origine cellulare.

## Attività programmata 2012

Le attività dei progetti finanziati dal Programma sopra descritto continueranno fino a metà del 2012. Il Reparto Patogenesi dei retrovirus del CNAIDS ha recentemente individuato sequenze all'interno del genoma di HIV capaci di veicolare RNA "cargo" all'interno degli esosomi. Per il corrente anno, la ricerca del Reparto 1 si concentrerà nel valutare l'efficienza di espressione degli RNA cargo caricati negli esosomi sia in cellule di linea che in culture cellulari umane *ex vivo*. Inoltre, in relazione all'identificazione di un mutante della proteina Nef di HIV-1 denominato Nefmut, che mostra una spiccata tendenza a localizzarsi negli esosomi sia come tale che come prodotto di fusione con proteine eterologhe, anche di alto peso molecolare, inizieremo a sviluppare una nuova piattaforma biotecnologica per la produzione di vaccini citotossici (*Cytotoxic Lymphocyte*, CTL) per il trattamento di malattie infettive e di tumori.

Anche nel 2012, il ruolo dell'ISS nel programma sarà quello della gestione dei fondi dei progetti finanziati.

## Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico ha lo scopo di favorire lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il Programma è coordinato dall'ISS e prevede la collaborazione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il Programma è articolato in diversi sottoprogetti focalizzati su diverse aree scientifiche in ambito preclinico e clinico.

Uno dei progetti inclusi nel programma riguarda lo sviluppo di un test *in vitro* predittivo della sensibilità al trattamento chemioterapico combinato da impiegare inizialmente nel carcinoma ovarico alla seconda linea di trattamento. Il test sarà valutato in uno studio clinico di fase II in pazienti che non abbiano risposto alla terapia con platino e che saranno randomizzate tra un trattamento di seconda linea standard o il farmaco dotato di maggiore attività nel test *in vitro*. Si cercherà inoltre di sviluppare linee di cellule staminali da campioni chirurgici di carcinoma dell'ovaio che saranno utilizzate per studiare la biologia di queste cellule e individuare nuovi potenziali bersagli e agenti terapeutici. In questo progetto sarà anche valutato il coinvolgimento di vie di segnale cellulare mediante lo studio dei profili di fosforilazione delle proteine appartenenti ad un numero elevato di vie di segnale con tecnologia *reverse phase*. L'individuazione di efficaci protocolli terapeutici avrebbe importanti ripercussioni sulla possibilità di trattare pazienti destinate con frequenza elevata ad una progressione della malattia.

Un approccio alternativo è rappresentato dalla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione inoltre di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale, può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.



Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di cellule staminali tumorali derivate da glioblastomi umani. Saranno studiati in particolare i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori e un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Un ulteriore approccio è volto a valutare il possibile impiego antitumorale di farmaci già impiegati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche. Si valuteranno gli effetti degli inibitori di pompe protoniche e di inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H<sup>+</sup> all'interno della cellula. Si propone quindi di valutare l'effetto dell'utilizzo di farmaci di questa classe già ampiamente utilizzati nell'uomo in diversi modelli *in vitro* e *in vivo* di crescita tumorale. In maniera analoga saranno studiati inibitori non nucleosidici di retrotrascrittasi impiegati nella terapia dell'infezione da HIV. È stato infatti dimostrato che cellule non differenziate e cellule trasformate mostrano una attività retrotrascrittasi endogena che potrebbe svolgere un ruolo nel controllo della proliferazione e del differenziamento.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011 sono state avviate le nuove attività previste dai progetti approvati alla fine dell'anno precedente. Sono stati effettuati diversi tentativi di isolamento di cellule staminali tumorali da campioni di carcinoma ovarico e sono state ottenute due linee per le quali si sta procedendo alla caratterizzazione *in vitro* e *in vivo*. Sono stati generati cloni di ibridomi produttori anticorpi che riconoscono le cellule staminali tumorali di carcinoma del colon e del polmone, istotipi non a piccole cellule. Sulla base della reattività dei singoli anticorpi rivolti verso il carcinoma del colon ne è stato selezionato un gruppo di cui è stata iniziata la caratterizzazione su campioni istologici di archivio. È inoltre proseguita la caratterizzazione funzionale di un anticorpo monoclonale rivolto verso cellule staminali di glioblastoma ottenuto in un precedente progetto.

Nell'ambito del progetto sugli esosomi circolanti in pazienti affetti da tumore sono state individuate, mediante reverse phase, proteine specifiche del carcinoma della prostata ed è stato messo a punto un metodo per la purificazione della sottopopolazione di esosomi prodotta dal tumore sulla base dell'espressione di marcatori proteici. È stata inoltre avviata una banca di plasma ottenuto da diverse popolazioni portatori o no di tumore della prostata.

È stata avviata anche l'attività sperimentale di valutazione dei meccanismi di riparazione del danno al DNA producendo costrutti molecolari per l'inibizione di diverse proteine coinvolte.

## Attività programmata 2012

Nel corso del 2012 è prevista la prosecuzione delle attività intraprese nell'anno precedente.

Si estenderà la valutazione degli anticorpi monoclonali contro cellule staminali di carcinoma del colon e del polmone con lo scopo di definire il pattern di riconoscimento delle cellule nei preparati istologici di tessuti neoplastici o normali. Sulla base dei risultati ottenuti si deciderà se valutare il potenziale diagnostico o terapeutico degli anticorpi e se sia necessario estendere l'ampiezza dello screening effettuato fino ad ora scongelando gli ibridomi non ancora esaminati.

Sarà estesa la banca dei plasmi ottenuti da pazienti appartenenti a diversi sottogruppi portatori o meno di carcinomi della prostata o del polmone e saranno valutati i microRNA contenuti nella sottopopolazione di esosomi di provenienza tumorale.

Proseguirà la caratterizzazione delle linee di cellule ottenute da carcinoma dell'ovaio e saranno intensificati gli sforzi per produrne altre.

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 presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS.

Da quella data, la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le Regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro Nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul Notiziario dell'ISS.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati 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 sottototale dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno permesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

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.

Nel 2010 tutte le Regioni italiane, ad eccezione della Regione Sardegna, hanno istituito un sistema di sorveglianza regionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV. La popolazione residente nelle Regioni che hanno attivato un sistema di sorveglianza HIV rappresenta il 97,8% della popolazione residente in Italia.

## Resoconto attività 2011

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2010, in Italia sono stati notificati 62.617 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 62,8%. 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 è stato attivato un progetto che permette di recuperare i decessi per AIDS presenti nelle schede di mortalità ma non segnalate al Registro Nazionale AIDS.

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 2010 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, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle Regioni meridionali.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 21,1% nel 2009-10) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 45,1% nel 2009-10).

Nel 2008-2009, tra le donne con AIDS che hanno acquisito l'infezione per via sessuale, il 40,8% 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 l'11,8% 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 5,1 % nel 1995-96 al 26,7% nel 2009-10).

I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2010 sono stati 773 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 92,8% di questi ha contratto l'infezione dalla madre.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS vengono diagnosticate con una candidosi polmonare o esofagea, mentre aumenta la quota di pazienti che presentano linfomi.

Come precedentemente detto, molte persone HIV positive scoprono di essere infette dopo vari anni e pertanto non possono usufruire dei benefici delle terapie antiretrovirali prima della diagnosi di AIDS: dal 1996 ad oggi ben due terzi delle persone diagnosticate con AIDS non ha effettuato alcuna terapia antiretrovirale prima di tale diagnosi.

Nel 2010 è stato messo a punto il sito web del COA, dove all'indirizzo [www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa) è possibile reperire informazioni e dati aggiornati dell'infezione da HIV/AIDS.

## **Attività programmata 2012**

Nel 2012 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.

Continuerà il lavoro di sviluppo di modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV e per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV. Inoltre, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (il Workbook, EPP e Spectrum) sarà possibile non solo stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia ma anche fare proiezioni di possibili scenari e prevedere l'andamento futuro della epidemia.

In seguito al grande aumento di cittadini stranieri nel nostro Paese, è stato programmato uno studio per analizzare i dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi alla popolazione straniera e per valutare le reali dimensioni dell'infezione in questa popolazione. Saranno pertanto calcolati i tassi standardizzati per sesso ed età degli stranieri con infezione da HIV e verranno confrontati con quelli della popolazione italiana.

Infine, verrà effettuato uno studio per valutare la prevalenza HIV nelle donazioni di sangue eseguite presso i Centri Trasfusionali Italiani. Questo permetterà di conoscere la dimensione dell'epidemia in un gruppo di popolazione (i donatori) molto vicino alla popolazione generale e di confrontare i nostri dati con quelli degli altri Paesi europei.

## **Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita**

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità solo da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi Registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n. 270 dell'8/11/2010, che con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

La necessità di informatizzare il Registro Nazionale è evidente dall'analisi delle segnalazioni pervenute al Registro dalla fine degli anni '80, che dimostra la incompletezza sia del numero delle segnalazioni che delle informazioni in esse contenute, al punto di non consentire la farmacovigilanza nazionale.

Per costruire il Registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente online e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza da parte dell'RNAOC.

Oltre al Registro informatizzato, la determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age (SGA)*, previa verifica e autorizzazione delle Commissioni regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da Centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita Commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita Commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata ed è operativa da aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie per valutare, in particolare, efficacia e sicurezza. In questa ottica l'RNAOC partecipa alle attività del Progetto di ricerca europeo *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE)*.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH (*Growth hormone*) rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrante delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale accreditato ECM, corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web, che l'RNAOC prevede di realizzare nelle Regioni che ne faranno richieste.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

## **Resoconto attività 2011**

Nel corso del 2011 è stata pubblicata sul sito web dell'RNAOC (<http://www.iss.it/moc/index.php>) la scheda di segnalazione web e sono stati accreditati 167 Centri prescrittori e 229 responsabili di UO, che hanno inserito più di 600 pazienti in trattamento. Agli utenti è stato inviato anche un manuale della scheda web che verrà messo a disposizione anche sul sito web dell'RNAOC.

La Commissione SGA istituita presso l'RNAOC, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di SGA, ha esaminato 16 richieste e autorizzato 12 pazienti al trattamento con GH.

È attualmente in corso la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma responsabile dell'UO italiana all'interno del progetto SAGhE che ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con ormone somatotropo a lungo termine. Sulla base dei criteri di inclusione previsti dal progetto, sono stati arruolati circa 3.500, di cui 1.500 segnalati all'RNAOC ed effettuate analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità.

A novembre 2011 è stato organizzato il convegno "Il Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato lo stato di diffusione della scheda web e i risultati preliminari del primo anno di attività. Al convegno hanno inoltre partecipato i referenti regionali per il GH, i quali hanno illustrato le attività delle Commissioni regionali e le modalità adottate da parte della stesse per le valutazioni delle richieste di trattamento "fuori nota 39".

## **Attività programmata 2012**

Nel 2012 si prevede il completamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web dell'RNAOC ai centri prescrittori segnalati dalle Regioni che aderiscono al Registro web, mentre per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti, verranno messe a punto procedure di connessione con i database locali. In questo modo si otterrà la copertura di tutto il territorio nazionale e saranno effettuate le elaborazioni da includere nel rapporto annuale previsto dall'AIFA.

È anche previsto un aggiornamento della scheda web con l'implementazione delle applicazioni statistiche del data base. È anche previsto il completamento del progetto di ricerca europeo SAGhE, l'attuazione di altri progetti nazionali e internazionali e l'organizzazione del convegno annuale.

## **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 EC e degli ACV, 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 fra 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, 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 tener 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 EC e ACV, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o

dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli EC, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli EC acuti, basati su nuovi marcatori biochimici (troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il Registro basato su popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il Registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; nel caso del Registro nazionale degli EC e ACV, 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 2011

Sono state svolte le attività descritte di seguito:

- è stato aggiornato il software per l'appaiamento dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera nelle aree del Registro nazionale al fine di identificare gli eventi correnti sia coronarici che cerebrovascolari. Per gli EC sono stati raccolti nelle 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 nelle 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 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 1000 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 EC 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 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 2012

Nel 2012 si prevede di realizzare le seguenti attività:

- 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 elettrocardiogrammi 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 EC e 1.000 ACV 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 EC e ACV, 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 EC e ACV, 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 EC e ACV 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 EC, 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 ipotiroidei congeniti (RNIC)

L’Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell’età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all’introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. La patologia può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l’occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 2.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell’embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa uno su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un’adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell’IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell’ormone ipofisario tireostimolante TSH o in associazione alla determinazione dell’ormone tiroideo T4, attraverso metodi di dosaggio in

grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di Screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 5/2/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'IC).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con IC che operano nel nostro Paese. Come previsto dal 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.

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 2011

Nell'anno 2011 l'attività relativa al Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti ha riguardato fondamentalmente l'individuazione di punti critici del programma di screening nel nostro Paese. In particolare, i dati elaborati hanno messo in evidenza: i) una estrema variabilità nell'utilizzo di *cut-off* del TSH da parte dei diversi Centri di screening, cosa che potrebbe spiegare almeno in parte le differenze di incidenza osservate nelle diverse Regioni; ii) criticità nel flusso informativo tra centro di nascita, centro di screening e centro di conferma diagnostica e follow-up, elementi che determinano tempi di intervento terapeutico non tempestivo nelle Regioni nelle quali tali criticità sono maggiormente evidenti. Pertanto, sulla base di tali risultati, il Registro insieme alla Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) e alla Società per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), si è fatto promotore della stesura di "Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'IC", finalizzate all'armonizzazione e all'ottimizzazione del programma di screening in Italia. Parallelamente, il Registro è stato invitato a collaborare, dalla *European Society of Pediatric Endocrinology* (ESPE), alla realizzazione di una *Consensus Conference on Congenital Hypothyroidism*, che vede impegnati i maggiori esperti internazionali sull'IC. La finalità

principale di tale *Consensus* è rappresentata dalla realizzazione di un modello procedurale relativo allo screening, alla diagnosi clinica e al management del paziente con IC, che possa essere adottato da quei Paesi in cui non è ancora attivo su scala nazionale un programma di screening per la patologia.

L'attività del Registro ha riguardato inoltre, la continuazione dello studio finalizzato all'individuazione dei fattori di rischio ambientale (modificabili) per l'IC.

In particolare, grazie alla collaborazione con il Centro di Screening di Milano, sono stati analizzati i dati della Regione Lombardia per gli anni 2000-2005 ed è stata tracciata una mappa delle incidenze di IC per provincia. Questa indagine preliminare ha mostrato un'area ad alta incidenza rappresentata da tutte le province localizzate nella parte Sud della Regione. Poiché l'esposizione alla carenza iodica è omogenea in tutta la Regione, è stata ipotizzata la presenza, in quell'area ad alta incidenza di IC, di esposizioni ambientali dovute a residui industriali o utilizzo di pesticidi in zone caratterizzate da agricoltura intensiva. Sono attualmente in corso indagini volte a verificare tale associazione.

Infine, oltre all'annuale attività di sorveglianza, è stato anche effettuato l'aggiornamento del sito web del Registro ([www.iss.it/rmic/](http://www.iss.it/rmic/)).

## Attività programmata 2012

L'attività del Registro nazionale degli Ipotiroidei Congeniti prevista per il 2012 verrà in parte dedicata alla stesura delle "Raccomandazioni italiane per lo screening, la diagnosi, il follow-up e la sorveglianza dell'IC" e, a livello internazionale, al completamento della "*International Consensus on Congenital Hypothyroidism*".

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. Parallelamente verrà attivato uno studio mirato ad analizzare possibili fluttuazioni spazio-temporali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale.

## Registro nazionale della legionellosi

Il MIPI insieme al CNESPS coordina le attività del Registro nazionale della legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dall'LNR 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 2011.

## Resoconto attività 2011

L'LNDR per le legionelle ha continuato a ricevere campioni sia di origine ambientale che umana, per la diagnosi o per la conferma diagnostica di legionellosi.

Si sono ricevuti infatti, prevalentemente da ospedali, campioni clinici (urine, sieri e secrezioni respiratorie) su cui è stata effettuata 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 il San Gerardo di Monza si sta effettuando uno studio di analisi comparativa tra la coltura e la *real time* PCR in campioni di origine umana, i cui risultati sono in fase di elaborazione.

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, è stata osservata 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 a 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. Lo scorso anno abbiamo seguito un'epidemia di 17 casi legionellosi associata ai viaggi che si è verificata nel comune di Lazise, sul lago di Garda. Un breve resoconto di tale evento è stato pubblicato su *Eurosurveillance*: 2011 Oct 6;16(40). pii: 19982.

## Attività programmata 2012

Nel 2012 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 2012 anche lo screening per SBT 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 vive e morte, attraverso l'uso di un colorante vitale (PMA). Questo

studio verrà effettuato con altri sette laboratori presenti nel territorio nazionale e i risultati consentiranno una maggiore adeguatezza dei dati ottenuti dalla *real time* PCR.

Nel prossimo anno parteciperemo ancora a due controlli di qualità/anno per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità/anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (*External Quality Assessment Schemes*) coordinati dall'HPA di Londra, come pure a *proficiency test* per la tipizzazione di *Legionella* mediante analisi di sequenza di alcuni geni (SBT) e per la ricerca di legionella in campioni clinici mediante *real time* PCR.

## 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 immunostochimico 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 (DM del 21/12/2001, 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 nazionale della MCJ 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 Legge 18/6/2002, n. 118 GU n. 75 del 31/3/2003.

## Resoconto attività 2011

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 220 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 220 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;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 16 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 52 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 21 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 22 casi sospetti di MCJ, tra i quali anche quello del caso con diagnosi di MCJ variante;
- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 22 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2011. Di questi, 19 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia e tre sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- sono state effettuati sui casi sporadici e sul caso di MCJ variante 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 1993-2010;
- sono stati elaborati due pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati sei pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12/3/2003, GU n. 75 31/3/2003;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2011 con l’esecuzione con altri Paesi europei del quarto “*Ring-trial*” coordinato dall’Università di Gottingen;
- è stato avviato il progetto “Sorveglianza della MCJ in Medicina Trasfusionale” sul rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob”: a tutti e 21 i centri trasfusionali regionali e delle Province autonome sono state inviate le notifiche dei casi con sospetto di MCJ con richiesta della loro storia di donazioni o trasfusioni;
- è stata avviata la partecipazione al progetto “*Promyse*” per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN nella diagnosi della MCJ coordinato dalla Università di Edimburgo;
- si è concluso lo studio del rischio occupazionale delle professioni mediche e paramediche in relazione alla possibilità di sviluppare la MCJ, questo studio sarà oggetto di una pubblicazione del gruppo EUROCID, *Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Submitted to European Surveillance*;
- si è partecipato al cinquantunesimo congresso della Società Italiana di Scienze Neurologiche Ospedaliere (SNO) presentando i dati di sorveglianza epidemiologica della MCJ, Cagliari, 18-21/5/2011;
- si è partecipato al primo meeting del progetto europeo sulla sorveglianza delle malattie rare, EPIrare presentando l’attività del Registro della MCJ per esemplificare le potenzialità e le difficoltà di attuazione di un registro di malattia rara, Roma, 7-8/6/2011;
- si è seguito il decorso dell’infezione negli animali inoculati durante il 2010 con il caso di MCJ sporadica MV2 atipico e alla loro morte si è definito mediante analisi biochimiche e istologiche il fenotipo della malattia;
- per quanto riguarda gli animali inoculati con il caso sMCJ MV1, sono state effettuate le analisi neuropatologiche e biochimiche volte a caratterizzare la malattia;
- questa attività ha consentito 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.

## Attività programmata 2012

Per l’anno 2012 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;
- si avvierà la raccolta di campioni di liquor da pazienti con sospetta MCJ per la messa a punto di una nuova tecnica diagnostica per la ricerca della proteina patologica PrP *marker* patognomonico di malattia;
- si continuerà il coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- si continuerà l'elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCDJ;
- si continuerà l'utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- si avvierà l'immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante della MCJ nel database "TESSY" per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- si continuerà il progetto "Sorveglianza della MCJ in Medicina Trasfusionale" sul rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob": a tutti e 21 i centri trasfusionali regionali e delle Province autonome sono state inviate le notifiche dei casi con sospetto di MCJ con richiesta della loro storia di donazioni o trasfusioni;
- si continuerà lo studio *Promyse* per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN per la diagnosi della MCJ.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime**

Il Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA 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 2011

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati. 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 2009.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma), attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, *audit* e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof. Karl Nygren, ex *chairman* dell'*European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA. Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2010. Riunione con esperti nazionali sulla tematica dell'infertilità maschile. Avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca :

- Strategie sinergiche per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nei pazienti oncologici: approccio integrato tra medicina della riproduzione e istituzioni.
- Criticità e risultati della coltura *in vitro* fino allo stadio di blastocisti in Italia.
- Progetto Salute e benessere dei giovani.

## Attività programmata 2012

L'attività programmata 2012 è la seguente:

- Raccolta dati relativa all'anno 2010.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2010.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2011.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati.
- Prosecuzione dei progetti di ricerca avviati nel 2011.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.

## Registro nazionale gemelli

Il Registro nazionale gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia genetica, 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".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie, e stabilire se e in quale misura tale co-morbilità ha origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle

patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore negli MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ 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 della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari 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. 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. 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 25.000 a fine 2011) 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. L'RNG sta anche sperimentando, con una indagine sulla qualità del sonno, l'utilizzo di *web-based survey*.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei Registri europei dei gemelli (GenomEUtwin), nucleo iniziale di un network globale in fieri finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università Sapienza, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel Registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche 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 nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il Registro nazionale gemelli adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/03 e art. 15 Codice deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: [www.iss.it/gemelli](http://www.iss.it/gemelli). L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 cd, DL.vo 196/2003),

avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/03).

## Resoconto attività 2011

Si descrivono di seguito le attività svolte durante il 2011 divise in aree:

- Salute mentale

Sono stati conclusi e pubblicati su riviste internazionali quattro studi su tratti di tipo psicotico e ossessivo, sul benessere psicologico, sulle caratteristiche dell'attaccamento e sull'alessitimia in una coorte di gemelli giovani adulti. È terminato l'arruolamento di circa 1.300 gemelli maggiorenni che hanno partecipato a uno studio sui disordini dello spettro autistico. L'analisi definitiva è attualmente in corso.

- Disturbi respiratori e allergie

È stata condotta l'analisi statistica finale dello studio sui disturbi respiratori e allergici realizzato nell'ambito del Programma Strategico Ambiente del Ministero della Salute e i risultati sono stati presentati al congresso conclusivo, tenutosi presso l'ISS (11-13/4/2011).

- 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 stato preparato il relativo manoscritto, che è attualmente in corso di revisione presso una rivista internazionale.

- Oncologia

È iniziata la fase di laboratorio dello studio sull'ereditabilità ai mutageni ambientali (Programma Strategico Oncologia del Ministero della Salute) che prevede una serie di saggi per misurare la capacità riparativa del DNA sui campioni raccolti dai gemelli partecipanti; sono state eseguite anche le prime analisi statistiche.

- Invecchiamento

Si è conclusa l'analisi dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi (Ungheria, USA e Italia) ed è stata stimata la componente genetica dello spessore dell'intima media delle carotidi e della rigidità delle pareti arteriose. Parallelamente, per i gemelli anziani arruolati nella provincia di Latina tra il 2002 e il 2004, di cui si disponeva materiale biologico e informazioni sulle capacità cognitive, sono state eseguite le determinazioni di alcuni marcatori biologici quali la P-Selectina, Capacità Antiossidante Totale (CAT) e acido urico (AU).

- Neonatologia/pediatria

Si è conclusa la fase di raccolta dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. Sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. È continuato lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita. Alla fine del 2011 erano state arruolate circa 270 coppie e i dati relativi al FU erano disponibili per circa un terzo di queste. Questo studio di coorte è stato incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati ([www.birthcohorts.net](http://www.birthcohorts.net)). Sono stati pubblicati su *Pediatrics* uno studio sull'ereditabilità delle abitudini al sonno nei gemelli di 18 mesi e uno studio che ha stimato la componente genetica e ambientale dell'accrescimento neonatale in gemelli pretermine.

- Privacy ed etica della ricerca

A seguito dei risultati di uno studio sull'*understanding* e sulle motivazioni a partecipare alla ricerca e al *biobanking*, pubblicato su *BMC Medical Ethics*, che ha aperto aree di

ulteriore indagine e in relazione al recente avvio di un progetto di creazione di una rete italiana di biobanche di popolazione, è stato messo a punto e validato un questionario per la conduzione di una indagine KAP (*knowledge, attitude and practice*) su temi di etica e tutela della riservatezza dei dati nell'ambito della ricerca epidemiologica che fa uso di campioni biologici.

## Attività programmata 2012

Si descrivono di seguito le attività previste per il 2012 divise in aree:

- Salute mentale  
Saranno presentati i risultati del Progetto “Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico”. Verranno completati gli studi riguardanti l'ipomania, i tratti di tipo schizofrenico e la loro relazione con i disturbi dello spettro autistico e con le caratteristiche della personalità. Inoltre, si continuerà a lavorare al progetto sui correlati biologici del benessere psicologico, che è stato anche oggetto di una proposta nell'ambito della Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute (Bando Giovani Ricercatori).
- Oncologia  
Verranno completati i saggi biologici previsti dallo studio e atti a per misurare la capacità riparativa del DNA. I parametri ottenuti saranno messi in relazione con le informazioni raccolte sulle esposizioni ambientali, lo stile di vita e il benessere psicologico.
- Invecchiamento  
Verrà stimata la componente ereditaria di alcuni marcatori potenzialmente associati con il rischio di sviluppare disturbi cognitivi in età avanzata. Analisi successive valuteranno inoltre la relazione tra questi parametri e quelli scaturiti dalla valutazione neuro cognitiva. La coorte dei gemelli anziani consentirà di definire il contributo relativo delle componenti genetiche e non-genetiche alla variabilità totale dei diversi fenotipi considerati inerenti le capacità cognitive (MMSE, CESD, Memoria prospettica, Stroop, ADL, Epese).
- Neonatologia/pediatria  
I centri che già partecipavano al progetto continueranno con la raccolta dei dati di follow-up e con l'arruolamento di nuovi nati. Nel 2012 inizierà la raccolta dati sanitari sui figli gemelli delle mamme che hanno partecipato allo studio sull'assunzione di acido folico. In particolare verrà valutata l'associazione fra l'assunzione di acido folico nel terzo trimestre di gravidanza e asma nella prima infanzia.
- Privacy ed etica della ricerca  
Sulla scia delle ricerche condotte nel Nord Europa sui temi delle banche biologiche per ricerca, sulla *compliance* della popolazione, i *concern* e le opinioni riguardo le procedure etico-legali, sarà avviata un'indagine postale con il questionario messo a punto nell'anno precedente, su tutti i gemelli iscritti all'RNG di età compresa tra 18 e i 65 anni, che non abbiano ancora mai partecipato al *biobanking*. Uno dei principali obiettivi è valutare quanto sia diffusa la conoscenza delle banche biologiche per la ricerca scientifica, quali siano le preoccupazioni dei potenziali partecipanti riguardo temi come la tutela dei dati personali, l'uso dei campioni biologici per la ricerca, le informazioni su scopi e procedure di un determinato studio. Un ulteriore obiettivo è indagare quanto una positiva attitudine alla ricerca e alla donazione di campioni biologici si accompagni ad una specifica percezione della qualità della propria vita, del proprio benessere psico-fisico e alla capacità di provare comprensione per gli altri (empatia).

## 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 DL.vo 29/4/1998, 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 2011

Le attività realizzate nel corso del 2011 si sono articolate come segue:

- miglioramento della copertura nazionale dell'RNMR, a tale scopo sono state organizzate numerose riunioni di lavoro e con i responsabili dei Registri regionali e interregionali delle malattie rare;
- supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dei Registri regionali, attraverso la condivisione di nuovi e aggiornati strumenti informatici;

- realizzazione di attività di formazione agli operatori sanitari delle singole Regioni;
- realizzazione di incontri tecnico-scientifici per migliorare la qualità dei dati raccolti, identificando le criticità nel processo di raccolta dei dati e proposte di possibili soluzioni;
- armonizzazione le attività di registrazione a livello nazionale;
- riunioni sulla codifica delle malattie rare;
- pubblicazione del primo Report di attività dell’RNMR (Rapporto ISTISAN 11/20).

## Attività programmata 2012

Le attività programmate nel 2012 includono:

- miglioramento della raccolta del flusso epidemiologico (mediante il data set condiviso) in termini di qualità, completezza e copertura nazionale;
- elaborazione di indicatori di attività per il monitoraggio del sistema di registrazione nazionale;
- standardizzazione delle procedure di validazione e data management sia a livello nazionale che regionale;
- elaborazione di strumenti di comunicazione dei risultati dell’RNMR secondo approcci e criteri metodologici comuni e condivisi con i Registri regionali;
- organizzazione del Convegno annuale “Registro nazionale e registri regionali e interregionali delle malattie rare”;
- pubblicazione del Report di attività.

## Ricerca per la salute globale

Nel corso degli ultimi cinquant’anni la ricerca biomedica ha condotto ad una crescita inaspettata in termini di aspettativa e qualità della vita. Purtroppo, però, i benefici delle scoperte scientifiche non sono stati equamente distribuiti, persistendo enormi disparità a livello globale evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un’aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei Paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 Paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goal*, MDG) intesi allo sviluppo globale e all’eradicatione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. Gli MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale e hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un’equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l’assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei Paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d’età), a causa della mancanza di accesso adeguato all’assistenza sanitaria di base. Si tratta di

decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

La salute globale rappresenta un'area emergente e multidisciplinare per lo studio, la ricerca e la pratica, mirati al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascende le prospettive e gli interessi delle singole nazioni e cerca di eliminare quei mali che sono in qualche modo interconnessi al problema come la povertà e la disuguaglianza tra i generi.

L'ISS italiano, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco opererà nel triennio 2012-2015 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della salute globale sono:

- Portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate.
- Rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso, nell'area della salute globale. In particolare, il Dipartimento ha continuato nella sua opera di coordinamento del grande progetto europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS, ha studiato, in partnership con diversi centri di ricerca italiani e africani numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

Di particolare rilevanza, nel 2011, è stata l'organizzazione da parte dell'ISS, con un impegno importante del Dipartimento del Farmaco, della grande conferenza internazionale sull'AIDS (svoltasi a Roma nel luglio 2011) alla quale hanno partecipato circa 8.000 ricercatori da oltre 120 Paesi del mondo, durante la quale sono stati presentati per la prima volta, pubblicamente, risultati scientifici straordinari, in particolare gli studi che mostrano l'efficacia della terapia antiretrovirale di abbattere la trasmissione dell'HIV. Questi risultati hanno meritato il titolo di "scoperta dell'anno" assegnata dalla prestigiosa rivista *Science*.

## Attività programmata 2012

Le attività previste per il 2012, oltre alla continuazione dei progetti 2011, riguarderanno soprattutto:

- il completamento del grande *trial* europeo portato avanti all'interno del Network NEAT, che studia combinazioni innovative di farmaci antiretrovirali;
- la ricerca di base per mirare all'eradicazione del virus HIV, anche attraverso la partecipazione al Consorzio europeo CURAIDS;
- l'attivazione del Progetto Esther-Italia, rifinanziato dal Ministero della Salute, con la messa a punto di un grande studio di coorte di persone in trattamento antiretrovirale in Africa, con la partecipazione di otto partner italiani e altrettanti partner africani;
- l'attivazione della Piattaforma italiana per lo studio delle nuove terapie per le epatite virali;
- la collaborazione stretta del Dipartimento con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute globale, e, in particolare con UNAIDS e WHO.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

- Obiettivi specifici
  - Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
  - Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
  - Precoce individuazione di focolai epidemici.
  - Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
  - Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
  - Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
  - Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
  - Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
  - Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
  - Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.



– Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 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 2011

Nel corso del 2011 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2011 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 138 ASL sulle 182 attualmente presenti.

Tra le attività di routine, 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 122 delle 138 ASL (89,1%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA hanno anche aderito al Sistema Informativo SEIEVA, hanno ricevuto dall'ISS un "Username" e una "password" per accedere al Sistema e, attualmente, immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2006-2010 sono stati analizzati ed è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dei diversi tipi di epatite virale acuta. Il risultato di queste analisi è in corso di pubblicazione come Rapporto ISTISAN.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2011:

– Immunogenicità vaccino Epatite B

Nel corso del 2011 è iniziato un nuovo studio sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B. Già nel 2003 e nel 2009 erano stati condotti due studi che

prevedevano la valutazione della persistenza degli anticorpi anti-HBs rispettivamente a dieci e 15 anni dalla somministrazione del ciclo primario della vaccinazione. Questo nuovo studio permetterà di fare una valutazione ad una distanza ancora maggiore dalla vaccinazione. Verranno reclutati 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 19 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.

– Progetto epatite E

Durante il 2011 si è rivolta l'attenzione allo studio di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. In collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità pubblica-microbiologia-virologia dell'Università di Milano è stato stilato un progetto che prevede una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale. Il progetto è stato approvato dal CCM e finanziato all'interno dei progetti 2011.

## Attività programmata 2012

Nel corso del 2012 proseguirà la raccolta di casi di EVA.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2011 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, si lavorerà per migliorare la qualità della raccolta dei dati relativa agli interventi chirurgici. In particolare, grazie alla collaborazione di un chirurgo, verrà costruita una classificazione degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche, in grado di tener conto del rischio infettivo conseguente allo specifico intervento. 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 per le successive elaborazioni statistiche.

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.

Immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2012 verrà completata la raccolta dati relativa allo studio sull'immunogenicità del vaccino anti epatite B a 19 anni dalla sua somministrazione. Verranno quindi analizzati i dati provenienti dallo studio e verranno fatte comunicazioni alla comunità scientifica internazionale.

Progetto epatite E: durante il 2012 verrà avviato uno studio, finanziato dal CCM e progettato in collaborazione con i Dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità pubblica-microbiologia-virologia dell'Università di Milano. Il progetto prevede l'avvio di una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. Il primo atto sarà la preparazione di tutto il materiale occorrente per lo studio (protocollo, schede, consenso informato, nota informativa, ecc.) al Comitato Etico dell'ISS per ottenere l'approvazione e partire in seguito con il progetto.

## 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 e si prefigge: autosufficienza in sangue e derivati, sicurezza trasfusionale, 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 macroarea Attività e programmazione include l'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 macroarea Compensazione emocomponenti e plasmaderivati 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 Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto è stato affidato al CNS che provvede al coordinamento dei flussi informativi della rete trasfusionale (art. 12, comma 4, lettera i) legge 219 del 21/10/2005). Per la sua realizzazione, il CNS si è avvalso della collaborazione del gruppo di lavoro per lo sviluppo del SISTRA definito dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

SISTRA è 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 delle 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 Almviva aggiudicatrice dell'appalto.

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.

### Resoconto attività 2011

Nel 2011, le Regioni, le Province autonome e le ST delle Forze Armate hanno terminato l'inserimento e validato i dati di attività trasfusionale e di emovigilanza del 2010. I dati trasmessi in SISTRA sono stati analizzati e verificati dal CNS. La sezione relativa alla

programmazione emocomponenti è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale e della gestione degli stessi. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2012 e hanno utilizzato le funzioni SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. Sono stati elaborati i dati trasmessi nella sezione di emovigilanza relativi all'anno 2010. Il rapporto annuale di emovigilanza è stato trasmesso dal 90% delle ST. Le reazioni avverse alla donazione hanno riguardato principalmente sindromi vasovagali di tipo immediato e ritardato mentre le reazioni avverse dei riceventi sono state in massima parte manifestazioni allergiche e reazioni febbrili non emolitiche. Gli errori trasfusionali notificati sono stati prevalentemente errori d'identificazione del paziente e di etichettatura sulla provetta; gli incidenti sono stati prevalentemente causati da errori individuali. Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, i tassi di prevalenza e d'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e *Treponema pallidum* nei donatori sono stati calcolati in conformità a quanto prescritto dall'EMA nella linea guida riguardante i dati epidemiologici delle infezioni trasmissibili con il sangue.

È stata realizzata e resa disponibile la bacheca nazionale, uno strumento a disposizione delle SRC creato per facilitare le richieste di emocomponenti nei momenti di carenza/emergenza. Attraverso la Bacheca nazionale si può 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. Lo strumento destinato prevalentemente al periodo estivo viene costantemente utilizzato dalle SRC che mettono a disposizione le eventuali eccedenze o evidenziano le carenze improvvise. In ottemperanza a quanto dettato dal Testo Unico per la compensazione interregionale della Mobilità sanitaria relativa all'anno 2010 per la cessione di emocomponenti labili (pubblicato il 5/5/2011), sono state realizzate e rese operative le funzioni che hanno consentito la produzione di report riepilogativi dell'anno 2010 con le situazioni creditrici e debentrici di ciascuna Regione/Provincia autonoma. Tali report verificati dal CNS sono stati inviati a tutti gli uffici nazionali e regionali competenti entro i termini previsti.

A supporto del programma di verifica esterna di qualità (VEQ) sulle metodiche diagnostiche, coordinato dal CNS in collaborazione con l'ISS, è stato ampliato il sistema di acquisizione ed elaborazione delle informazioni sulla qualità delle prestazioni analitiche dei laboratori operanti nell'ambito del sistema trasfusionale.

Nell'ambito del progetto sulla ricognizione dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità e delle dotazioni tecnologiche esistenti nelle strutture trasfusionali, coordinato dalla Regione Emilia Romagna in sinergia con il CNS, è stata realizzata la prima versione del software per la rilevazione dei dati rilevati.

Il progetto di formazione sull'utilizzo di SISTRA, coordinato dalla Regione Puglia in sinergia con il CNS, ha previsto l'organizzazione di eventi formativi rivolti ai coordinatori e referenti regionali e ai referenti delle strutture trasfusionali accreditate per l'utilizzo di SISTRA. Sono state affrontate tematiche riguardanti la normativa che disciplina le attività trasfusionali e le responsabilità della Direzione sanitaria, delle unità operative cliniche e delle strutture trasfusionali nell'emovigilanza, descritti i contenuti e date dimostrazioni pratiche interattive sulla gestione del sistema.

## Attività programmata 2012

Nel 2012, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento del SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti a livello europeo e internazionale. Le modifiche al sistema riguarderanno la creazione di uno strumento per rendere disponibili gli andamenti storici dei tassi di incidenza e prevalenza dei donatori per i marcatori delle infezioni da HIV, HCV e HBV, ai fini della produzione dei dati epidemiologici da indicare nel PMF per il conferimento del plasma alla lavorazione industriale. È inoltre previsto che la sezione sui dati di attività relativa ai donatori sia modificata in modo da fornire supporto alla sezione di emovigilanza. Saranno forniti alle SRC modelli statistici a supporto delle indicazioni previsionali della produzione e del consumo di emocomponenti e strumenti per un monitoraggio dinamico dell'andamento della programmazione infra-annuale. Si procederà all'evoluzione della sezione di compensazione interregionale della mobilità sanitaria per perfezionare la matrice economica rispetto a quanto richiesto dal tavolo della mobilità. Relativamente alla gestione degli accreditamenti e delle visite ispettive presso le strutture trasfusionali, nel rispetto dell'Accordo Stato-Regioni del 16/12/2010, sarà possibile inserire in SISTRA un questionario di rilevazione per la fruizione on-line degli esiti delle ispezioni. Sarà completato il progetto coordinato dalla Regione Puglia con la realizzazione dei rimanenti eventi formativi su SISTRA.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 33,3 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Istituto Dermatologico San Gallicano – IFO di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare

l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica < 50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi di fase I il programma di sviluppo del vaccino Tat, sta proseguendo in fase più avanzate di sperimentazione in Italia e in Sudafrica. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di immunogenicità e sicurezza dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- Immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- Immunità naturale; analisi della produzione di chemochine e *alpha-defensine*; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione preventiva di fase I in t del vaccino basato sulla combinazione di Tat ed Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. 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.

## Resoconto attività 2011

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; Longo *et al.* *Vaccine* 2009; Bellino *et al.* *RRCT* 2009; Luzzi *et al.* *AIDS Care* 2010).

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono stati avviati due studi osservazionali prospettici, della durata di cinque anni con possibilità di estensione in soggetti HIV+ sia in trattamento con HAART (ISS OBS T-002), sia asintomatici (ISS OBS T-003). L'obiettivo è valutare la frequenza, l'intensità e la persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, e di

confrontare l'esito clinico, immunologico e virologico dei soggetti anti-Tat positivi rispetto ai soggetti anti-Tat negativi, in terapia antiretrovirale efficace, al fine di definire nuovi marcatori immunologici per la gestione clinica della malattia.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti nei *trial* clinici di fase I, è stato attivato nel luglio 2008 in 11 centri clinici italiani lo studio clinico di fase II, il cui scopo è quello di valutare l'induzione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione con la proteina Tat in 160 soggetti sieropositivi in trattamento HAART. L'arruolamento dei pazienti è stato completato nel secondo semestre del 2010 e i risultati sui primi 87 pazienti che hanno completato la fase di trattamento indicano che l'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat è sicura, immunogenica e, agendo in sinergia con l'HAART, è in grado di promuovere l'immunoricostruzione dei pazienti (Ensoli *et al. PLoS One* 2010).

Nel corso del 2010 è stato anche attivato in tre centri clinici italiani lo studio clinico preventivo di fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV ingegnerizzata al fine di eliminare il dominio variabile V2 (ISS P-002). Lo studio rientra nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV. 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. Nei Paesi in via di sviluppo, sono stati effettuati studi epidemiologici e di background virologico e immunologico in soggetti africani infettati da HIV, per valutare la fattibilità di *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. In particolare, il CNAIDS sta conducendo uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) attivato nel 2010 avente l'obiettivo 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. Recentemente è stata attivata in Sudafrica la sperimentazione clinica di fase II (ISS T-003) del vaccino italiano basato sulla proteina Tat in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART.

## Attività programmata 2012

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS continuerà la sperimentazione clinica di fase II del vaccino basato sulla proteina Tat in Italia con le visite di follow-up dei pazienti inclusi nello studio e parallelamente proseguirà l'arruolamento dei volontari della sperimentazione clinica di fase I di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2.

Infine, per il 2012 nel programma in corso in Sudafrica si completerà lo studio osservazionale, *cross-sectional* per la valutazione della siero-prevalenza di anticorpi diretti contro la proteina Tat in soggetti con HIV e proseguirà la sperimentazione clinica vaccinale di fase II basata sul vaccino Tat. 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* e alla valutazione costo-efficacia.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere questa responsabilità, ritenendolo 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) ha supportato questa attività attivando cinque accordi di collaborazione con l'ISS, riconoscendo la validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca (2006-2007).
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca (2007-2009).
- Proseguimento delle attività inerenti all'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni (2008-2011).
- Registro Italiano ArtroProtesi: organizzazione del flusso informativo su base multiregionale per la tracciabilità delle protesi di ginocchio (2010-2012).
- Registro Italiano ArtroProtesi: Protesi di anca. Consolidamento rete regionale già attiva e arruolamento delle Regioni Calabria e Abruzzo. Realizzazione della base di dati tecnica dei DM impiantati mediante *linkage* con il Repertorio nazionale (2012-2013).

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2012-2014, 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. Obiettivo del Registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Il Comitato Scientifico del progetto, già costituito con funzioni di supervisione tecnico-scientifica, vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della CUD, delle Regioni coinvolte, dei Registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (Assobiomedica), dei pazienti (Associazione Nazionale Malati Reumatici, ANMAR) e viene aggiornato periodicamente per includere i rappresentanti delle nuove Regioni partecipanti. Per ovviare sia alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate sia alla raccolta 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 pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione di una norma che renda obbligatoria la notifica degli interventi al Registro che, attualmente, è in discussione presso la Commissione Sanità del Senato (DDL 2935). Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici.



Elemento dirimente per un completo funzionamento del Registro è, inoltre, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. L'Assobiomedica ha fornito la collaborazione per un attivo coinvolgimento dei fabbricanti nell'invio all'ISS delle liste corrette dei codici prodotti disponibili nell'SSN.

Il nuovo flusso informativo è stato testato nelle tre Regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); successivamente 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 coinvolte nello studio due Regioni che già possiedono un Registro (Lombardia, Puglia) e la Provincia autonoma di Bolzano che ha preparato una propria scheda di raccolta dati. Il gruppo di lavoro ha definito la scheda di raccolta dati aggiuntiva alla SDO.

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti, dato che 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.

È in fase di conclusione lo studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario HOOS (*Hip Osteoarthritis Outcome Score*) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

## Resoconto attività 2011

Il *record linkage* tra i dati raccolti provenienti dai database dei Registri esistenti (2007, 2008) e dagli ospedali arruolati nella fase *pilot*, hanno confermato le criticità già evidenziate legate alla qualità dei dati (codici identificativi del DM impiantato e fabbricante), all'evoluzione dinamica del repertorio, alla non corrispondenza biunivoca tra codici prodotto e numero di repertorio. Su un totale di 20.000 codici rilevati è stato possibile individuarne il 50%. Attraverso Assobiomedica è stata avviata una collaborazione con i fabbricanti per avere le liste corrette dei codici prodotto e alimentare correttamente il database dei DM ortopedici. Lo studio multicentrico per la validazione del questionario HOOS per la misura della qualità della vita in pazienti operati di artroprotesi di anca ha raccolto tutti i dati pre-operatori e si sta concludendo la raccolta dei dati di follow-up. È stata presentata al Ministero della Salute una proposta per integrare il questionario HOOS nella raccolta dati del Registro pugliese. Il protocollo per la validazione del questionario KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) è stato presentato al Comitato Etico dell'ISS che lo ha approvato il 9/9/2011.

Il 14/4/2011 è stata organizzata una giornata di studio del progetto cui hanno partecipato i referenti di tutte le Regioni e rappresentanti del Ministero. È intervenuto il Direttore Generale della Direzione dei Farmaci e Dispositivi Medici. Il Comitato Scientifico con funzioni di supervisione tecnico-scientifica istituito da parte del Presidente dell'ISS il 28/5/2008 si è riunito il 29/10/2011. Membri del gruppo di lavoro hanno partecipato al gruppo PROMOTE nell'ambito delle analisi delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita (PRO, *Patient Reported Outcome*). Il sito web del Registro [www.riap.info](http://www.riap.info) è andato online, venendo alimentato e aggiornato. La scheda raccolta dati sul ginocchio è stata elaborata e il relativo tracciato record è stato distribuito. Sono stati definiti gli accordi di collaborazione con la Regione Puglia e Friuli Venezia Giulia, mentre sono ancora in attesa di conferma quelli con la Regione Lombardia e la Provincia autonoma di Bolzano.

È stato redatto il capitolo riguardante le malattie muscolo-scheletriche della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010.

Sono stati visitati i Registri di altri Paesi (Danimarca, Regno Unito). Sono state avviate le procedure per includere nello studio di Abruzzo e Calabria e aggiornare il Comitato Scientifico. Sono stati avviati contatti con i presidenti delle società scientifiche Società Italiana Chirurgia Spalla e Gomito (SICSeG) e Società Italiana Caviglia e Piede (SIMCP) per includere nel Registro anche gli interventi di sostituzione protesica delle relative articolazioni.

## **Attività programmata 2012**

Migrazione del sito web sul sito istituzionale dell'ISS. Integrazione di una interfaccia per la raccolta attiva dei dati e per la raccolta in remoto secondo specifiche definite che garantiscano una elevata qualità del dato raccolto. Creazione di una banca dati dei codici dei DM impiantati. Avvio della collaborazione con la Regione Puglia per l'applicazione sistematica di misure dell'esito basate sulla qualità della vita. Organizzazione delle riunioni del Comitato Scientifico. Implementazione del tracciato record sul ginocchio. Conclusione dello studio di validazione del questionario HOOS e avvio dello studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio. Partecipazione all'*International Society for Arthroplasties Registry* (ISAR). Inclusione nello studio di Abruzzo e Calabria. Aggiornamento del Comitato Scientifico per includere i rappresentanti di Abruzzo e Calabria. Studio delle modalità di emanazione a livello regionale di normative che sanciscano l'obbligatorietà della registrazione. Contatti con le Regioni non ancora coinvolte per valutare la disponibilità a partecipare allo studio. Collaborazione con le società scientifiche per elaborare una proposta per realizzare il Registro degli interventi di sostituzione protesica della spalla e della caviglia.

## **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 sperimentazione nella ricerca biomedica. Ad esempio, i modelli animali permettono di validare alcune osservazioni scientifiche ottenute in modelli cellulari *in vitro*, come l'attività dei farmaci, valutandone adeguatamente gli effetti terapeutici e tossici prima di passare a protocolli sperimentali nell'uomo stesso. Per questo motivo, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta come complemento insostituibile in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini rappresentano, per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie.

Negli ultimi anni, dato il loro valore strategico, topi modificati geneticamente sempre più sofisticati sono stati generati per dare risposte sempre più precise alle domande dei ricercatori nell'ambito della ricerca di base e negli studi preclinici. Ceppi di topi deficienti per fattori specifici, definiti *knock-out* (KO) perché ottenuti eliminando un gene specifico, e di topi transgenici, che esprimono un transgene, rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle

complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. Strumenti necessari per lo studio del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche sono anche i topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e i topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini umanizzati, cioè di topi con immunodeficit grave di valore insostituibile per la possibilità di poter riprodurre nel topo, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, alcuni sistemi fisio-patologici umani. Ad esempio, lo studio delle interazioni cancro/ospite si avvale del prezioso utilizzo dei modelli murini umanizzati SCID (*severe combined immunodeficiency disease*), NOD/SCIDIL2rg-/- (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/-, ovvero animali privi dei linfociti T e B e delle funzioni dell'immunità innata mediate da varie citochine. Il loro impiego permette di ottimizzare l'uso di materiali biologici derivati da paziente, quali cellule tumorali primarie, e pertanto non rinnovabili, indispensabili nella fase di validazione clinica dei risultati ottenuti dallo studio dei modelli. Essi consentono la generazione di *xenograft*, cioè di tumori umani, riccamente cellulati e riproducibili, capaci di crescere nel topo dopo impianto di piccoli frammenti di tumori primari criopreservati. Questi animali possono inoltre essere ulteriormente "umanizzati", cioè in essi può essere ricostituito un sistema immunitario umano mediante trapianto di cellule staminali emopoietiche umane, diventando un importante strumento per un'analisi comparata delle interazioni tra sistema immunitario e tumore nell'uomo.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficit, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poiché le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato immunodeficit, afferente al Dipartimento di EOMM, è dotato di sistemi di barriera P3 e ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto immunodeficit, e da topi transgenici. L'elevato livello formativo del personale addetto permette l'allevamento di questi topi in modo strettamente controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche e l'assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali inerenti agli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Negli ultimi anni lo stabulario/laboratorio speciale EOMM è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, e le caratteristiche uniche di molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV e HCV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);

- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello BALB-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IFN-I nell'infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta a vaccino terapeutico (Modello 129-IFNAR-I KO);
- valutazione dell'effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con BCG (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

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 nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

## Resoconto attività 2011

Nel corso del 2011, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle colonie di topi in esso stabulate: i) topi KO (IFNAR1 KO; IFN $\beta$  KO, IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); ii) topi transgenici (OVA-OT-I T *cell receptor* (TCR), OVAOT-II *cell receptor* (TCR), HLA-A2.1, HLA-B7.2); iii) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1, C3H/HeN, C3H/J, CBA/J); iv) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 ko); v) topi con immunodeficit severo (SCID, Nude e NOD-SCID). Quest'attività ha permesso lo svolgimento dei seguenti progetti di ricerca:

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC in linfomi non-Hodgkin a cellule B (NLH). Questo studio ha dimostrato che un vaccino con IFN-DC caricate con la proteina ricombinante idiopatica VK3-20 inibisce la crescita della linea tumorale DG75-2A prolungando la sopravvivenza dei topi vaccinati (Modello Hu-PBL-SCID);
- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC (IFN-DC *versus* IL-4-DC) caricate con proteina E7 ricombinante in infezione da HPV. Questo studio ha dimostrato che benché la capacità di fagocitosi e di processamento dell'antigene sia uguale nei due tipi di DC, a tempi precoci dopo la fagocitosi dell'antigene, le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli *early endosome* rallentando il processamento della stessa e aumentando le capacità di *Antigen-Presenting Cell* (APC), stimolando una forte risposta T antigene-specifica caratterizzata da un numero significativamente alto di cellule produttrici IFN-Gamma. D'interesse, è stata rilevata una vigorosa risposta E7-specifica di linfociti T CD8+. Sono stati quindi avviati studi per valutare l'efficacia del vaccino in oggetto nella protezione degli *xenograft* dall'impianto della linea di carcinoma cervicale CaSKI. Dati preliminari indicano che il 50% dei topi vaccinati è in grado di ritardare la crescita tumorale fino a 60 giorni dall'inoculo, contrariamente ai gruppi di controllo, in cui il 100% dei topi inoculati sviluppa il tumore in tempi precoci (Modello Hu-PBL-SCID);
- analisi del *cross-talk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-

8, considerato un *tumor suppressor gene* e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO);

- analisi del ruolo di IFN-I nel controllo dell'*uptake* di antigeni tumorali in sottopopolazioni di DC e stimolazione della risposta T CD8+ e ruolo di queste componenti nell'attività antitumorale del chemioterapico ciclofosfamide. Gli studi svolti hanno evidenziato che l'IFN-I è in grado di stimolare preferenzialmente la fagocitosi di corpi apoptotici di cellule tumorali da parte di DC CD8a+ generando una forte risposta T CD8+, anche in combinazione con ciclofosfamide (Modello IFNAR-I KO);
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la tubercolosi. Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 sia nella generazione della risposta adattativa dopo infezione con Mtb sia nell'induzione di una risposta immune protettiva dopo vaccinazione con BCG (Modello IRF-8 KO);
- studi preliminari sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO);
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. Gli studi condotti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1 (Modello Balb/c).

## Attività programmata 2012

Per il 2012 è prevista la prosecuzione degli studi in corso descritti nel Resoconto attività 2011. In particolare saranno proseguiti gli studi nel modello Hu-PBL-SCID per la valutazione dell'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'utilizzo di IFN-DC contro diverse tipologie di neoplasie, inclusi il carcinoma della cervice uterina, il melanoma e i linfomi indolenti. Particolare attenzione sarà posta alle strategie di induzione di apoptosi immunogenica, anche con l'utilizzo ciclofosfamide, acido retinoico e IFN, delle cellule tumorali con cui saranno caricate le IFN-DC. Queste acquisizioni, frutto di studi *in vitro*, saranno quindi trasferite nei modelli pre-clinici hu-PBL-SCID, per monitorare la risposta immunitaria indotta dal vaccino, valutata mediante l'analisi di diversi parametri tra cui l'inibizione della crescita tumorale e la sopravvivenza a lungo termine dei topi vaccinati. Gli studi sul ruolo di IRF-8 nel *cross-talk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino B16 in topi IRF-8 KO proseguiranno per analizzare i meccanismi molecolari alla base dei nostri dati preliminari che suggeriscono il controllo da parte di fattori immuni sui segnali intracellulari di cellule tumorali che controllano il potenziale metastatico. A tale scopo saranno allestiti esperimenti di *gene expression profile* (GEP) e microRNA così come modelli murini aggiuntivi, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4. Un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi sarà avviato con l'allestimento dei modelli IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4. Questi modelli saranno inoltre utilizzati per completare i progetti di ricerca nell'ambito della tubercolosi.

Nel corso del 2012, saranno inoltre allestiti i seguenti nuovi modelli murini:

- Modelli murini NOD/SCID IL2rg<sup>-/-</sup> (NSG) *and/or* MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg<sup>-/-</sup> trapiantati con linee cellulari di carcinoma del colon-retto (SW480 e SW620) e cellule umane primarie da pazienti con CRC. Questa parte di sperimentazione si avvale della collaborazione con l'Università di Torino che ha sviluppato i modelli murini sopra citati (Chiarle *et al. Nat Med* 2008) e con l'Istituto Pascale, Napoli, responsabile della ricerca

sui campioni da pazienti con CRC. Questo progetto sarà svolto nell'ambito del progetto AIRC 16610;

- Modelli murini IRF8KO-CMT-93 e IRF8KO/ApcMin/+DSS-trattati per lo studio della risposta antitumorale nel CRC nell'ambito del progetto AIRC 16610;
- Modelli murini MT/ret-tg (*oncogene ret-transgenici*) e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel melanoma. Questo progetto si svolgerà in collaborazione con lo *Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center*, Heidelberg, con comprovata esperienza in quest'area di ricerca (Umansky, Sevko. *Cancer Immunol Immunother.* 2012).

## **Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)**

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assume rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite *ad hoc*. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

### **Resoconto attività 2011**

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- 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 “*Demilitarized Zone*” – 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 analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network (CTRNET)*, in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che risponda ad esigenze specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (*Extract, Transform, Load, ETL*). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell’esportazione dei dati a livello centralizzato. Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al trasferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

## Attività programmata 2012

L’attività è finalizzata a rendere omogenee le attività poste in essere e la conoscenza del patrimonio biologico esisterà particolarmente: consenso informato, dati clinici, raccolta materiali biologici, classificazione dei materiali biologici, sistema di tracciabilità, gestione dei servizi di laboratorio, procedure operative standard (POS), sito web e catalogo dei materiali biologici disponibili. Gli ambiti principali sono le banche: genetiche, di sangue placentare, di cellule staminali, di cellule tumorali, di tessuti normali, di tessuti patologici, di microrganismi patogeni per l’uomo.

Attualmente è allo studio lo sviluppo di strumenti web per consentire alle biobanche di registrarsi come tali in modo da conseguire un autocensimento delle stesse e le loro caratteristiche, risorse conservate, caratteristiche informatiche, sistemi di qualità adottati, tipi di consenso utilizzati.

Favorire, attraverso la creazione di un *repository* delle POS utilizzate dai partecipanti, lo scambio delle metodologie al fine sollecitare un miglioramento continuo, innalzando la qualità nella gestione dei centri partecipanti.

Altro elemento da sottolineare è la messa a punto di modelli di consenso informato condivisi dalle strutture partecipanti al fine di semplificarne l’utilizzo e lo scambio dei materiali e lo studio di un sistema di tracciabilità, ovvero la messa a punto di un sistema che documenti lo spostamento dei campioni e consenta di conoscere in tempo reale la loro localizzazione e, nel caso, l’avvenuta distruzione; strumento necessario per garantirne l’uso nell’ambito concordato tra i partecipanti nell’utilizzo del materiale ai fini della ricerca.

Sempre nell’ambito della qualità e per diffondere le conoscenze, le modalità operative e dare supporto alla rete dei partecipanti verrà messa a disposizione una piattaforma di e-learning per l’organizzazione di corsi finalizzati alla formazione a distanza e facilitare l’innovazione attraverso il trasferimento delle conoscenze acquisite e sperimentate.

Verranno inoltre analizzate le caratteristiche del fascicolo sanitario elettronico (FSE) con l’obiettivo di creare degli strumenti per l’estrazione delle informazioni necessarie a corredo del materiale biologico. Altro argomento che si sta esplorando è legato ai Registri di patologia, in particolare come legare i dati specifici della biobanca con quelli contenuti nei Registri suddetti, in particolare nell’ambito oncologico.

## **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 anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) 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 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 KS e il CIN. In tale contesto, inoltre, è importante notare che 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 anti-retrovirale, 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 effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali 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 KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali *Basic fibroblast growth factor* (bFGF). In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive 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 CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia *debulking*. 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.

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, che ha ricevuto un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006 – Progetti Ordinari Oncologia.

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 2011

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, lo studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina è attualmente in corso, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Sono stati arruolati finora 21 dei 25 pazienti previsti. L'analisi preliminare degli eventi avversi verificatisi dall'inizio dello studio indica che il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati è in linea con quello già noto per i singoli farmaci. La prima analisi *ad interim* sulla risposta al trattamento verrà effettuata quando 18 dei pazienti arruolati avranno terminato la fase di trattamento, come previsto dal protocollo.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare studi effettuati *in vitro* indicano che gli HIV-PI compromettono la vitalità di cellule ottenute da lesioni CIN e ne riducono fortemente le capacità invasive attraverso il blocco della funzione delle MMP. Questi dati sono stati confermati *in vivo* in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo e che è stato utilizzato per la valutazione preclinica di molecole ad attività anti-tumorale (Giraud *et al.* *JCI* 2004). Nello specifico, i risultati ottenuti con i topi K14-HPV16/E2 hanno dimostrato che gli HIV-PI, bloccando l'invasione delle cellule CIN e riducendone la sopravvivenza, sono in grado di prevenire la progressione di CIN e/o di promuoverne la regressione.

Allo scopo di pianificare una valutazione clinica degli HIV-PI in donne affette da CIN, in parallelo agli studi preclinici, sono stati effettuati studi epidemiologici propedeutiche alla definizione del disegno dello studio clinico volti a determinare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la regressione spontanea del CIN in Lombardia ed Emilia Romagna, le aree geografiche di conduzione dell'eventuale studio clinico. Tali indagini hanno valutato l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 739 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16INK4a), con un follow-up di almeno tre anni afferenti al distretto sanitario di Imola (FC), dove la valutazione immunoistochimica per p16INK4a è stato utilizzato a scopi di ricerca sin dal 2004 e la cui popolazione è epidemiologicamente comparabile con la popolazione target del *trial*.

## Attività programmata 2012

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia.

È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Nel corso dell'anno, proseguiranno gli studi volti ad identificare i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*, nonché di identificare il meccanismo d'azione degli HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi, invasione e progressione tumorale.

I risultati ottenuti con lo studio epidemiologico preparatorio indicano che è necessaria una dimensione campionaria compresa tra i 130 e 300 pazienti, a seconda che venga considerato come obiettivo primario la progressione verso CIN2/3 o la regressione del CIN1, rispettivamente, perché lo studio clinico abbia la potenza statistica sufficiente per evidenziare un effetto anti-tumorale degli HIV-PI in questo contesto clinico.

Il disegno dello studio clinico è attualmente in corso di definizione, e sono state avviate le attività preparatorie alla conduzione della sperimentazione clinica, incluso la stesura della documentazione clinica necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti.

## 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* proteico proposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una pubblicazione dell'Istituto (*Journal of Experimental Medicine*, 2005), ripresa da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 2005; *Trends Mol Med.* 2005).

## Resoconto attività 2011

Le ricerche sono proseguite per caratterizzare i meccanismi immunologici alla base della potente protezione esercitata da questo vaccino in modelli animali di candidosi, criptococcosi e aspergillosi.

Sono state anche valutate le risposte innate al polisaccaride vaccinale in soggetti umani sani, nonché la protezione, e i relativi meccanismi effettori, indotta negli stessi modelli da anticorpi anti-beta glucano, mediante lo studio comparato di anticorpi monoclonali murini dotati di differente grado di attività antifungina protettiva. Anticorpi protettivi anti-beta 1,3-glucano sono stati anche ottenuti in forma ricombinante chimerica uomo-topo ed espressi, in diversi formati, in piante di *Nicotiana benthamiana*. Gli anticorpi chimerici, in tutti i formati, hanno mostrato, nel modello *Candida albicans*, proprietà antifungine equivalenti a quelle dell'anticorpo monoclonale murino di origine. Un ulteriore approccio investigativo, testato nei modelli *Candida* e *Cryptococcus*, è stato infine l'uso di un anticorpo murino anti-beta glucano coniugato

con isotopi radioattivi come veicolo antifungino multi-bersaglio per una possibile radioimmunoterapia *in vivo* (Capodicasa *et al. Plant Biotechnol J* 2011;7:776-87. Bryan *et al. Mycopathologia*. 2011 Epub ahead of print PubMed PMID: 22048869).

## Attività programmata 2012

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 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 ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS)

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, è proseguita fino al 31/12/2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS – Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia (vol 12, suppl.1, 2011; vol 12(6), 2011).

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 (art.1 comma 8 DL 229/1999). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia 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 (studio OBSERVANT).

## Resoconto attività 2011

Le attività svolte nel 2011 sono state le seguenti:

- È stato ufficialmente avviato lo studio OBSERVANT (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa).
- Sono state organizzate numerose riunioni di lavoro per arruolare Regioni che possano collaborare allo studio garantendo operazioni di *record linkage* a livello regionale.
- Sono stati reclutati oltre 100 centri e raccolti dati per ca 5.000 interventi.
- È stato creato un sito web dedicato alla raccolta online dei dati (<http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/>).
- Il protocollo dello studio è stato pubblicato sul *Giornale Italiano di Cardiologia* (vol.11, 2010).
- Sono stati analizzati i primi dati raccolti e i risultati ottenuti sono in pubblicazione su una rivista scientifica internazionale (*Int J of Cardiology*).

## Attività programmata 2012

Prosecuzione dell'attività sistematica di valutazione d'indicatori esito nell'area cardiocirurgica prevista nel programma PROGRESSI. In particolare su SDO nazionali relative agli anni 2008 e successivi, 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

Prosecuzione della raccolta dati dello studio OBSERVANT – Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa; analisi dati *ad interim*; avvio delle procedure di monitoraggio clinico per la definizione della qualità delle informazioni raccolte. Contatti preliminari per la costituzione di una rete europea tra Paesi che dispongono di Registri TAVI +/- AVR per la costruzione di una funzione di rischio europea e di criteri di indirizzo su cui basare le scelte terapeutiche.

Avvio del progetto *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients* vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009.

## 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 PSN 2006-2008 prospetta come

obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la qualità nell’SSN 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 l’attività.
- Certificazione ISO 9000  
In questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici  
In quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un Registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un Portale web dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore.
- L’implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee.
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti.
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- L’implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

## Resoconto attività 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 trapianto:

- 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 complemento dell'implementazione della funzione relativa alla gestione del follow-up dei trapianti da donatore neoplastico.

## Attività programmata 2012

Nel corso dell'anno 2012 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 2000-10
- Pazienti adulti trapianto di cuore da donatore cadavere anni 2000-10
- Pazienti adulti trapianto di fegato da donatore cadavere anni 2000-10
- Pazienti adulti trapianto di polmone da donatore cadavere anni 2000-10
- Pazienti adulti trapianto di intestino da donatore cadavere anni 2000-10
- Pazienti adulti trapianto allogenico 2000-10
- Pazienti adulti trapianto allogenico 2000-10
- Pazienti pediatrici trapianto allogenico 2000-10.

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 complemento dell'implementazione della funzione relativa alla gestione del follow-up dei trapianti da donatore neoplastico.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 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 della 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 prevedeva di certificare l'eliminazione del morbillo e della rosolia e di ridurre l'incidenza della rosolia congenita a <1 caso per 100.000 nati vivi per anno entro l'anno 2010. A settembre 2010 visto il mancato raggiungimento degli obiettivi di eliminazione il Comitato Regionale della WHO per l'Europa ha stabilito lo spostamento degli obiettivi di eliminazione al 2015.

In Italia, il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 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. Negli anni successivi all'approvazione del PNEMoRc sono stati compiuti notevoli progressi, tuttavia gli obiettivi di copertura vaccinale per morbillo, parotite e rosolia (MPR) non sono stati raggiunti e continuano a verificarsi epidemie di morbillo e casi di rosolia congenita. Pertanto, il 23/3/2011 è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, il nuovo PNEMoRc 2010-2015, che in linea con quanto stabilito dalla Regione europea della WHO ha fissato per il 2015: l'eliminazione dei casi di morbillo endemico, l'eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi.

Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di:

- Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la prima dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.
- Raggiungere una copertura vaccinale >95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.
- Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i due anni.
- Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%.
- Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino.
- Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici.
- Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La valutazione del PNEMoRc 2010-2015 prevede 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 in questione e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale.

## Resoconto attività 2011

Durante il 2011 è stata effettuata un'analisi dei casi segnalati al sistema di sorveglianza speciale nei due anni precedenti e i risultati sono stati pubblicati su *Eurosurveillance*. Nel periodo specificato sono stati segnalati 2.151 casi possibili, probabili o confermati da 15 Regioni, che corrisponde ad un'incidenza nazionale, per i 15 mesi, di 3,6/100.000 abitanti. Dei casi segnalati, 895 casi (41,6%) sono stati confermati in laboratorio, 526 (24,5%) avevano un collegamento epidemiologico (casi probabili) e 730 (33,9%) erano casi possibili.

L'età mediana dei casi è stata di 18 anni e oltre il 60% dei casi aveva un'età compresa tra 15 e 44 anni. Il 92,1% dei casi non era mai stato vaccinato. Il 15% dei casi ha riportato almeno una complicanza. La complicanza più frequente è stata la diarrea, ma sono state riportate anche complicanze più severe come la polmonite, la trombocitopenia e l'encefalite (tre casi). I tre casi di encefalite si sono verificati in soggetti adulti, di età rispettivamente di 23, 26 e 38 anni, non vaccinati. 652 casi sono stati ricoverati. L'analisi filogenetica effettuata su campioni biologici raccolti da 111 casi in 13 Regioni ha permesso di identificare tre ceppi: D4, D8 e B3.

Per quanto riguarda la rosolia, nel 2011 sono stati segnalati quattro casi di rosolia congenita, di cui solo uno confermato in laboratorio, e un caso di sospetta rosolia in gravidanza non confermato in laboratorio.

Durante il 2011 è continuata la sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita che ha registrato una ripresa dell'epidemia a partire da settembre 2010. In totale nel 2011 sono stati segnalati 4.651 casi possibili probabili o confermati e come nel periodo precedente, la maggior parte dei casi si è verificata in adolescenti e giovani adulti non vaccinati con un'età mediana di 18 anni.

Il 23/3/2011 è stato approvato in Conferenza Stato-Regioni il nuovo Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015, già recepito da alcune Regioni.

Nello stesso anno, il coordinamento della sorveglianza europea delle malattie infettive è stato trasferito da Euvac.Net all'ECDC e da settembre i dati individuali dei casi di morbillo devono essere trasmessi mensilmente a *Tessy (The European Surveillance System)* che poi provvede alla diffusione dei dati di tutti gli Stati membri attraverso un bollettino mensile.

Infine, è iniziata nel 2011 una valutazione del sistema di sorveglianza speciale del morbillo attraverso l'analisi qualitativa e quantitativa delle informazioni raccolte mediante il modulo standard per l'indagine epidemiologica e attraverso il confronto delle stesse informazioni con altri flussi di dati, in particolare il database del Sistema Informativo delle Malattie Infettive (SIMI), fornito dal Ministero della Salute e il database delle SDO.

## Attività programmata 2012

Nel 2012 il CNESPS continuerà a promuovere e monitorare le attività del PNEMoRc 2010-2015. La valutazione dell'attuazione del Piano prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, la rilevazione epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive e l'incrocio con i dati di copertura.

Gli indicatori di processo inclusi nel Piano includono: la proporzione di persone nella popolazione target attivamente invitate alla vaccinazione; la frequenza di eventi avversi; la tempestività e livello di completezza delle notifiche (>80% dei casi con informazioni su variabili chiave); la proporzione di ASL con protocolli per la trasmissione delle positività al rubeo-test effettuato in gravidanza dai laboratori di analisi delle ASL; la proporzione di casi di morbillo e rosolia con conferma di laboratorio (>80%); la percentuale di casi confermati in cui è stata identificata la fonte di contagio (>80%); la percentuale di focolai indagati (100%); la



proporzione di ASL con protocolli operativi per la vaccinazione delle donne suscettibili ricoverate per parto o interruzione di gravidanza (>95%); la proporzione di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel postpartum e post interruzione di gravidanza, per ASL (>95%); il n. di corsi/seminari per gli operatori sanitari; il n. di attività di comunicazione rivolte alla popolazione generale; il n. di feedback periodici sull'andamento del Piano agli operatori sanitari.

Per la valutazione dei risultati verranno utilizzati i seguenti indicatori: incidenza annuale del morbillo e della rosolia (obiettivo <1 caso/1.000.000 abitanti); incidenza della rosolia congenita (obiettivo < 1 caso/100000 nati vivi); n. di ricoveri per morbillo; proporzione di casi di morbillo e di rosolia precedentemente vaccinati; n. di decessi; copertura vaccinale (CV) per MPR entro i due anni di età a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%); CV per MPR nei bambini di oltre due anni di età e negli adolescenti fino a 15 anni, per coorte di nascita e anno di calendario, a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%); CV per la seconda dose di MPR per coorte di nascita e anno di calendario, a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%).

Per quanto riguarda le attività di sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e rosolia congenita, nel 2012 verranno continuate e rafforzate le attività di sorveglianza. Poiché il nuovo PNEMoRc ha incluso tra gli obiettivi l'eliminazione della rosolia sarà necessario migliorarne la sorveglianza possibilmente introducendo una sorveglianza integrata morbillo-rosolia con la conferma di laboratorio dei casi di rosolia. Dovrà essere inoltre adottata una definizione di caso di rosolia.

## Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

### *Motivazione istituzionale*

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato da SPVSA, ISS) ha elaborato il documento "La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2007 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS (<http://www.iss.it/inte>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata alla identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

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, ha 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 2011**

Nel 2011 si è concluso il progetto PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>), primo studio italiano di monitoraggio biologico sugli IE non inclusi nei programmi di controllo di ambienti e alimenti, es. perfluorati (La Rocca *et al. Int J Hyg Environ Health*. 2011). PREVIENI è stato promosso e finanziato dal Ministero dell'Ambiente, e i dati verranno utilizzati nell'ambito del programma europeo di valutazione delle sostanze chimiche REACH, in cui gli IE sono un problema prioritario.

Lo sviluppo del brevetto ISS BEST, per la determinazione di marcatori associati a contaminanti, tra cui IE, in matrici alimentari, prosegue col lancio del progetto ALERT, finanziato dal Ministero dello Sviluppo Economico: per l'applicazione del BEST all'autocontrollo della produzione lattiera, il progetto "Milknet" ha vinto, per il centro Italia, la seconda edizione di Start Cup CNR – Il Sole 24 Ore, competizione che sostiene l'avvio di imprese generate dai risultati della ricerca italiana.

Altre attività hanno riguardato la valutazione del rischio di IE in ambito internazionale:

- definizione di criteri per la valutazione di IE nell'ambito del REACH in accordo con i Ministeri della Salute e dell'Ambiente: in particolare, risultati di rilievo sono stati lo sviluppo di batterie di nuovi test *in vitro* (Lorenzetti *et al. Ann. ISS*, 2011) e l'uso della tossicogenomica per valutare gli effetti additivi di specifici gruppi di IE (Tait *et al. Reprod Toxicol*, 2011);
- contributo CE alla definizione della strategia comunitaria sugli IE;
- contributo alle attività dell'Endocrine Disrupters Testing and Assessment Advisory Group dell'OECD per lo sviluppo di test ecotossicologici e tossicologici sugli IE ("Guidance Document on the Assessment of Chemical for Endocrine disruption" e "Conceptual framework for testing assessment of endocrine disrupters").

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 PREVIENI (che proseguirà oltre la durata del progetto) 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: tra questi l'incontro nazionale di PREVIENI (Roma, 25/10/2011, atti su <http://www.iss.it/prvn>) e il workshop "Rischio-Beneficio e Sicurezza Alimentare from farm to fork" nella realtà italiana" (ISS, 14/2/2012, atti: su <http://www.iss.it/inte>): un *consensus paper* è in preparazione.

## Attività programmata 2012

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 (2010), le attività previste 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 2011 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.

L'attività di ricerca proseguirà nei progetti in atto e con la partecipazione ai bandi europei (LIFE+ e FP7) nonché ai bandi della ricerca sanitaria italiana: particolare attenzione verrà data ai bandi rivolti ai ricercatori "under 40", per sostenere il contributo delle nuove energie della ricerca, ben oltre il convenzionale campo biomedico, alle attività di sicurezza alimentare sostenibile e prevenzione traslazionale.



**PARTE 4**  
**Elenco delle pubblicazioni**



## ARTICOLI DI RIVISTA

Animal-assisted therapies and activities as innovative approaches to mental health interventions. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):339-40.

The new European Regulation 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures (CLP Regulation): basic features. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):125.

Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. Le coagulopatie congenite in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(06):3-6.

Accardi L, Donà MG, Mileo AM, Paggi MG, Federico A, Torreri P, Petrucci TC, Accardi R, Pim D, Tommasino M, Banks L, Chirullo B, Giorgi C. Retinoblastoma-independent antiproliferative activity of novel intracellular antibodies against the E7 oncoprotein in HPV 16-positive cells. *BMC cancer* 2011;11:17.

Addante F, Sancarlo D, Copetti M, Scarcelli C, Longo MG, Niro V, Paroni G, Pellegrini F, Fontana L, Pilotto A. Effect of obesity, serum lipoproteins and apolipoprotein E genotypes on mortality in hospitalized elderly patients. *Rejuvenation research* 2011;14(2):111-8.

Adler S, Basketter D, Creton S, Pelkonen O, van Benthem J, Zuang V, Andersen KE, Angers-Loustau A, Aptula A, Bal-Price A, Benfenati E, Bernauer U, Bessems J, Bois FY, Boobis AR, Brandon E, Bremer S, Broschard T, Casati C, Coecke S, Corvi R, Cronin MTD, Daston G, Dekant W, Felter S, Grignard E, Gundert-Remy U, Heinonen T, Kimber I, Kleinjans J, Komulainen H, Kreiling R, Kreysa J, Leite SB, Loizou G, Maxwell G, Mazzatorta P, Munn S, Pfuhler S, Phrakonkham P, Piersma A, Poth A, Prieto P, Repetto G, Rogiers V, Schoeters G, Schwarz M, Serafimova R, Tähti H, Testai E, van Delft J, van Loveren H, Vinken M, Worth AP, Zaldivar J. Alternative (non-animal) methods for cosmetic testing: current status and future prospects - 2010. *Archives of toxicology* 2011;85(5):367-485.

Adone R, Francia M, Pistoia C, Pesciaroli M, Pasquali P. B. melitensis rough strain B115 is protective against heterologous *Brucella* spp. infections. *Vaccine* 2011;29(14):2523-9.

Adone R, Muscillo M, La Rosa G, Francia M, Tarantino M. Antigenic, immunologic and genetic characterization of rough strains B. abortus RB51, B. melitensis B115 and B. melitensis B18. *Plos One* 2011;6(10):e24073.

Afshar B, Broughton K, Creti R, Decheva A, Hufnagel M, Kriz P, Lambersten L, Lovgren M, Melin P, Orefici G, Poyart C, Radkte A, Rodriguez-Granger J, Sørensen UBS, Telford JL, Valinsky L, Zachariadou L, DEVANI Study Group, Efsratiou A. International external quality assurance for laboratory identification and typing of *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococci). *Journal of clinical microbiology* 2011;49(4):1475-82.

Agazio E, Fazzini C, Rotondi D, Roazzi P, Pricci F. Il Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita: la scheda web di segnalazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(10):11-4.

Ainsbury EA, Bakhanova E, Barquinero JF, Brai M, Chumak V, Correcher V, Darroudi F, Fattibene P, Gruel G, Guclu I, Horn S, Jaworska A, Kulka U, Lindholm C, Lloyd DC, Longo A, Marrale M, Monteiro Gil O, Oestreicher U, Pajic J, Rakic B, Romm H, Trompier F, Veronese I, Voisin P, Vral A, Whitehouse CA, Wieser A, Woda C, Wojcik A, Rothkamm K. Review of retrospective dosimetry techniques for external ionising radiation exposures. *Radiation protection dosimetry* 2011;147(4):573-92.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian H, et al, Cisbani E, Garibaldi F, Manfré L. Measurement of double-spin asymmetries associated with deeply virtual Compton scattering on a transversely polarized hydrogen target. *Physics letters B* 2011;704:15-23.

Ajelli M, Merler S, Pugliese A, Rizzo C. Model predictions and evaluation of possible control strategies for the 2009 A/H1N1v influenza pandemic in Italy. *Epidemiology and infection* 2011;139(1):68-79.

Ajelli M, Pugliese A, Merler S, Declich S, Rizzo C. Evaluation of model prediction during the early phase of the 2009 influenza pandemic in Italy. *Influenza and other respiratory viruses* 2011;5(1 Suppl):202-29.

Alban L, Pozio E, Rossi P, Boes J, Boireau P, Boué F, Claes M, Cook AJC, Dorny P, Enemark HL, Van der Giessen JWB, Hunt KR, Howell M, Kirjusina M, Nöckler K, Rossi P, Smith GC, Snow L, Taylor MA, Theodoropoulos G, Vallée I, Viera-Pinto MM, Zimmer IA. Towards a standardized surveillance for Trichinella in the European Union. *Preventive veterinary medicine* 2011;99(2-4):148-60.

Alessandrelli M, Polci ML. CLP application to nanomaterials: a specific aspect. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):146-52.

Alfieri P, Cesarini L, Mallardi M, Piccini G, Caciolo C, Leoni C, Mirante N, Pantaleoni F, Digilio MC, Gambardella ML, Tartaglia M, Vicari S, Mercuri E, Zampino G. Long term memory profile of disorders associated with dysregulation of the RAS-MAPK signaling cascade. *Behavior genetics* 2011;41(3):423-9.

Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C, Nacca G, Rota MC, Regional coordinators for infectious diseases and vaccinations. Current immunization policies for pneumococcal, meningococcal C, varicella and rotavirus vaccinations in Italy. *Health policy* 2011;103(2-3):176-83.

Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C, Rota MC. Vaccini. Come superare le diseguaglianze di offerta tra Regioni? *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6 Suppl 2):84-7.

Aliberti LM, Izzo P. The national helpdesk activity in Italy: report of the first year (2010). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):171-7.

Alivernini S, Battistelli CL, Turrio Baldassarri L. Human milk as a vector and an indicator of exposure to PCBs and PBDEs: temporal trend of samples collected in Rome. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 2011;87(1):21-5.

Alloni D, Campa A, Belli M, Esposito G, Mariotti L, Liotta M, Friedland W, Paretzke H, Ottolenghi A. Monte Carlo evaluation of DNA fragmentation spectra induced by different radiation qualities. *Radiation protection dosimetry* 2011;143(2-4):226-31.

Altabella L, Strolin S, Villani N, Zoratto F, Canese R. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in the study in ADHD syndrome: a short review. *Biophysics and bioengineering letters* 2011;4(1):23-34.

Alvarez MJ, Alvarez A, De Giacomo M, De Maggio MC, Onori R, Osés A, Sarriegi JM, Setola R, Trombetta M. A risk assessment of the food supply chain: vulnerability against terrorist or criminal contamination. *International journal of food safety, nutrition and public health* 2011;4(1):63-82.

Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;(12):CD003352.

Amendola G, Pelosi P, Dommarco R. Solid-phase extraction for multi-residue analysis of pesticides in honey. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2011;46(1):24-34.

Andretta M, Circonze E, Costa E, Da Cas R, Geraci S, Rossi E, Tognoni G, Traversa G. Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica alla popolazione immigrata. Caratteristiche delle coorti e analisi della variabilità regionale. *Giornale italiano di farmacia clinica* 2011;25(4):517-26.

Annibaldi V, Ristori G, Angelini DF, Serafini B, Mechelli R, Cannoni S, Romano S, Paolillo A, Abderrahim H, Diamantini A, Borsellino G, Aloisi F, Battistini L, Salvetti M. CD161(high)CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis. *Brain* 2011;134(Pt 2):542-54.



- Anselmino M, Avakian H, Boer D, Bradamante F, Burkardt M, Chen JP, et al, Cisbani E. Transverse-momentum-dependent parton distribution/fragmentation functions at an electron-ion collider. *European physical journal A* 2011;47:35.
- Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Carosi G, Cinque P, d'Arminio Monforte Raffaella, Di Perri G, Ensoli B, Ferrazzi E, Galli M, Mastroianni CM, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Palù G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Suter F, Vella S, Lazzarin A, Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New microbiologica* 2011;34(2):109-46.
- Antonini G, Clemenzi A, Bucci E, De Marco E, Morino S, Di Pasquale A, Latino P, Ruga G, Lenzi A, Vanacore N, Radicioni AF. Hypogonadism in DM1 and its relationship with erectile dysfunction. *Journal of neurology* 2011;258(7):1247-53.
- Antunes LCS, Imperi F, Carattoli A, Visca P. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *Plos One* 2011;6(8):e22674.
- Arancia G. Short history of the electron microscopy in Italy and of the Multinational Congress on Microscopy. Opening lecture given at the 10th Multinational Congress on Microscopy (Urbino, September 4-9, 2011). *Microscopie* 2011;2(16):35-9.
- Arancia S, Sandini S, De Bernardis F, Fortini D. Rapid, simple, and low-cost identification of *Candida* species using high-resolution melting analysis. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011;69(3):283-5.
- Arcuri FP, Cacioli S. Corso Gestione del personale, qualità della vita di lavoro e stress lavoro-correlato. Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con S3 Opus. Roma, 20-22 giugno 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(12):8-10.
- Aricò E, Castiello L, Urbani P, Rizza P, Panelli MC, Wang E, Marincola FM, Belardelli F. Concomitant detection of IFN $\alpha$  signature and activated monocyte/dendritic cell precursors in the peripheral blood of IFN $\alpha$ -treated subjects at early times after repeated local cytokine treatments. *Journal of translational medicine* 2011;9:67.
- Aricò E, Monque DM, D'Agostino G, Moschella F, Venditti M, Kalinke U, Allen DJ, Nash AA, Belardelli F, Ferrantini M. MHV-68 producing mIFN $\alpha$ 1 is severely attenuated *in vivo* and effectively protects mice against challenge with wt MHV-68. *Vaccine* 2011;29(23):3935-44.
- Artico M, Riganò R, Buttari B, Profumo E, Ionta B, Bosco S, Rasile M, Bianchi E, Moira B, Fumagalli L. Protective role of parnaparin in reducing systemic inflammation and atherosclerotic plaque formation in ApoE $^{-/-}$  mice. *International journal of molecular medicine* 2011;27(4):561-5.
- Artini PG, Papini F, Ruggiero M, Bartalini G, De Leo V, Scaravelli G, Piomboni P, Cela V. Genetic screening in Italian infertile couples undergoing intrauterine insemination and *in vitro* fertilization techniques: a multicentric study. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2011;27(7):453-7.
- Ascoli V, Minelli G, Kanieff M, Frova L, Conti S. Merkel cell carcinoma: a population-based study on mortality and the association with other cancers. *Cancer causes & control* 2011;22(11):1521-7.
- Baiocco P, Ilari A, Ceci P, Orsini S, Gramiccia M, Di Muccio T, Colotti G. Inhibitory effect of sylvan nanoparticles on trypanothione reductase activity and *Leishmania infantum* proliferation. *ACS Medicinal chemistry letters* 2011;2(3):230-3.
- Baldassarre G, Mussa A, Dotta A, Banaudi E, Forzano S, Marinosci A, Rossi C, Tartaglia M, Silengo MC, Ferrero GB. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenatal diagnosis* 2011;31(10):949-54.

Baldassarri L, Creti R. Convegno Aggiornamento sulla diagnosi, il trattamento e la gestione delle infezioni neonatali da streptococco di gruppo B. Istituto Superiore di Sanità Roma, 9 giugno 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(09):11-3.

Baldi R, Cecconi R, Carloni R, Culotta C, Ferrari Bravo M, Picasso M, Senatore S. Le donne liguri e la terapia ormonale sostitutiva: i risultati della sorveglianza PASSI 2008-09. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(01):i-ii.

Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Features and initial assessment of the Italian behavioral risk factor surveillance system (PASSI), 2007-2008. *Preventing chronic disease* 2011;8(1):A24.

Barbaro MC, Bedetti C, Giannella S. L'Istituto Superiore di Sanità incontra le scuole: spunti per un'azione didattica. *Treccani.it* 2011.

Barbosa AR, Giufrè M, Cerquetti M, Bajanca-Lavado MP. Polymorphism in ftsI gene and  $\beta$ -lactam susceptibility in Portuguese *Haemophilus influenzae* strains: clonal dissemination of  $\beta$ -lactamase-positive isolates with decreased susceptibility to amoxicillin-clavulanic acid. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(4):788-96.

Baroncelli S, Pinnetti C, Genovese O, Tamburrini E, Floridia M. Haematological effects of zidovudine prophylaxis in newborn infants with and without prenatal exposure to zidovudine. *Journal of medical virology* 2011;83(3):551-6.

Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Pinnetti C, Dalzero S, Scatà M, Crepaldi A, Liuzzi G, Molinari A, Vimercati A, Maccabruni A, Francisci D, Rubino E, Floridia M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy. *AIDS patient care and STDs* 2011;25(11):639-45.

Barone F, De Berardis B, Bizzarri L, Degan P, Andreoli C, Zijno A, De Angelis I. Physico-chemical characteristics and cyto-genotoxic potential of ZnO and TiO<sub>2</sub> nanoparticles on human colon carcinoma cells. *Journal of Physics. Conference series* 2011;304:012047.

Bartucci M, Dattilo R, Martinetti D, Todaro M, Zapparelli G, Di Virgilio A, Biffoni M, De Maria R, Zeuner A. Prevention of chemotherapy-induced anemia and thrombocytopenia by constant administration of stem cell factor. *Clinical cancer research* 2011;17(19):6185-91.

Bartucci M, Svensson S, Romania P, Dattilo R, Patrizii M, Signore M, Navarra S, Lotti F, Biffoni M, Pillozzi E, Duranti E, Martinelli S, Rinaldo C, Zeuner A, Maugeri-Saccà M, Eramo A, De Maria R. Therapeutic targeting of Chk1 in NSCLC stem cells during chemotherapy. *Cell death and differentiation* 2011.

Bastonini E, Verdone L, Morrone S, Santoni A, Settimo GV, Marsili G, La Fortezza M, Di Mauro E, Caserta M. Transcriptional modulation of a human monocytic cell line exposed to PM(10) from an urban area. *Environmental research* 2011;111(6):765-74.

Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Corradi G, et al, Ghio F. Kaon-nucleon/nuclei interaction studies by kaonic atoms measurements: the SIDDHARTA experiment at DAFNE. *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements* 2011;210-211:189-92.

Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Corradi G, et al, Ghio F. Performance of silicon-drift detectors in kaonic atom X-ray measurements. *Nuclear instruments & methods in physics research section A* 2011;628(1):264-7.

Beck R, Sprong H, Bata I, Lucinger S, Pozio E, Cacciò SM. Prevalence and molecular typing of *Giardia* spp. in captive mammals at the zoo of Zagreb, Croatia. *Veterinary parasitology* 2012;175(1-2):40-6.

- Beck R, Sprong H, Lucinger S, Pozio E, Cacciò SM. A large survey of Croatian wild mammals for *Giardia duodenalis* reveals a low prevalence and limited zoonotic potential. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2011;11(8):1049-55.
- Belardelli F, Rizza P, Moretti F, Carella C, Galli MC, Migliaccio G. Translational research on advanced therapies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):72-8.
- 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 CD1 mice. *Toxicology* 2011;279(1-3):19-26.
- Benigni R, Bossa C. Alternative strategies for carcinogenicity assessment: an efficient and simplified approach based on *in vitro* mutagenicity and cell transformation assays. *Mutagenesis* 2011;26(3):455-60.
- Benigni R, Bossa C. Mechanisms of chemical carcinogenicity and mutagenicity: a review with implications for predictive toxicology. *Chemical reviews* 2011;111(4):2507-36.
- Benigni R. Alternative approaches for the identification of carcinogens are closer than usually thought, but the present strategies and regulations need to be updated. *AltTox.org [Internet]* 2011;Tue Nov 29:Web Page.
- Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, Russo G. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis* 2011;216(1):109-14.
- Bianco M, Fedele G, Quattrini A, Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, Ausiello CM. Immunomodulatory activities of surface-layer proteins obtained from epidemic and hypervirulent *Clostridium difficile* strains. *Journal of medical microbiology* 2011;60(Pt 8):1162-7.
- Bizzarri M, Giuliani A, Cucina A, D'Anselmi F, Soto AM, Sonnenschein C. Fractal analysis in a systems biology approach to cancer. *Seminars in cancer biology* 2011;21(3):175-82.
- Blasi M, Carere M, Funari E. National surveillance capacity of water-related diseases in the WHO European Region. *Journal of water and health* 2011;9(4):752-62.
- Bocca B, Cristaudo A, Forte G, Petrucci F. Inchiostri per tatuaggi e contatto con i più comuni metalli allergeni. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):11-4.
- Bocca B, Cristaudo A, Forte G, Petrucci F. Inchiostri per tatuaggi e il contatto con i più comuni metalli allergeni. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):11-4.
- Bocca B, Madeddu R, Asara Y, Tolu P, Marchal JA, Forte G. Assessment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and Zn in a selected Italian population. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2011;25(1):19-26.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Monitoring of environmental metals in human blood: the need for data validation. *Current analytical chemistry* 2011;7(4):269-76.
- 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 B: measurements of As, Co, Cr, Mn, Mo, Ni, Sn and V in human serum. *Rapid communications in mass spectrometry* 2011;25(3):453-8.
- Bohicchio F. The newest international trend about regulation of indoor radon. *Radiation protection dosimetry* 2011;146(1-3):2-5.
- Bodenant M, Kuulasmaa K, Wagner A, Kee F, Palmieri L, Ferrario M, Montaye M, Amouyel P, Dallongeville J, MORGAM Project. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke. The MONica Risk, Genetics Archiving and Monograph (MORGAM) study. *Stroke* 2011;42(10):2872-7.

- Boffi A, Cacchi S, Ceci P, Cirilli R, Fabrizi G, Prastaro A, Niembro S, Shafir A, Vallribera A. The Heck reaction of allylic alcohols catalyzed by palladium nanoparticles in water: chemoenzymatic synthesis of (R)-(-)-rhododendrol. *ChemCatChem* 2011;3:347-53.
- Bombelli C, Bordi F, Borocci S, Diociaiuti M, Lettieri R, Limongelli F, Mancini G, Sennato S. New pyrenyl fluorescent amphiphiles: synthesis and aggregation properties. *Soft matter* 2011;7(18):8525-34.
- Bonadonna L, Briancesco R. Zootechnical wastewater reuse: constructed wetland as a challenge for protozoan parasite removal. *International journal of environmental health research* 2011;21(5):331-40.
- Bonadonna L, Cataldo C, Semproni M. Effect evaluation on a medical device for drinking water filtration designed for reduction of microbial density in areas at risk. *Microbiologia medica* 2011;26(2):79-83.
- Bonciani M, Fauci A, Filipponi F, Guerra R, Cozza N, Longo F, Guerra R, Sharif Aden A, Mazzaccara A. Il potenziamento delle competenze formative della facoltà di medicina dell'Università della Liberia "Dogliotti College of Medicine". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(02):7-9.
- Borioni A, Bastanzio G, Delfini M, Mustazza C, Sciubba F, Tatti M, Del Giudice MR. High resolution NMR conformational studies of new bivalent NOP receptor antagonists in model membrane systems. *Bioorganic chemistry* 2011;39(1):59-66.
- Bortolin E, Boniglia C, Della Monaca S, Gargiulo R, Fattibene P. Silicates collected from personal objects as a potential fortuitous dosimeter in radiological emergency. *Radiation measurements* 2011;46(9):967-70.
- Botta R, Migliaccio G. Cell-based treatments: advanced therapies and transplants. *Transplantation proceedings* 2011;43(1):338-40.
- Bozzetta E, Nappi R, Crudeli S, Meloni D, Varello K, Loprevite D, Melis Paola G, Mazza M, Colussi S, Ingravalle F, Ru G, Nonno R, Ligios C. Comparative performance of three TSE rapid tests for surveillance in healthy sheep affected by scrapie. *Journal of virological methods* 2011;173(2):161-8.
- Brambilla G, Abate V, De Filippis SP, Fulgenzi AR, Iamiceli AL, Mazzette A, Miniero R, Pulina G. Polychlorodibenzodioxin and -furan (PCDD and PCDF) and dioxin-like polychlorobiphenyl (DL-PCB) congener levels in milk of grazing sheep as indicators of the environmental quality of rural areas. *Journal of agricultural and food chemistry* 2011;59(15):8513-7.
- Brambilla G, De Filippis SP, Iamiceli AL, Iacovella N, Abate V, Aronica V, Di Marco V, di Domenico A. Bioaccumulation of dioxin-like substances and selected brominated flame retardant congeners in the fat and livers of black pigs farmed within the Nebrodi Regional Park of Sicily. *Journal of food protection* 2011;74(2):261-9.
- Branchi I, D'Andrea I, Santarelli S, Bonsignore LT, Alleva E. The richness of social stimuli shapes developmental trajectories: are laboratory mouse pups impoverished? *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 2011;35(6):1452-60.
- Branchi I, Karpova NN, D'Andrea I, Castrén E, Alleva E. Epigenetic modifications induced by early enrichment are associated with changes in timing of induction of BDNF expression. *Neuroscience letters* 2011;495(3):168-72.
- Branchi I, Schmidt MV. In search of the biological basis of mood disorders: exploring out of the mainstream [editorial]. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(3):305-7.
- Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(3):339-51.

- Bratcher Preston E, Park IH, Oliver MB, Hortal M, Camilli R, Hollingshead SK, Camou T, Nahm Moon H. Evolution of the capsular gene locus of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 6. *Microbiology* 2011;157(Pt 1):189-98.
- Bravo E, Palleschi S, Aspichueta P, Buqué X, Rossi B, Cano A, Napolitano M, Ochoa B, Botham KM. High fat diet-induced non alcoholic fatty liver disease in rats is associated with hyperhomocysteinemia caused by down regulation of the transsulphuration pathway. *Lipids in health and disease* 2011;10:60.
- Brera C, Debegnach F, De Santis B, Iafrate E, Pannunzi E, Berdini C, Prantera E, Gregori E, Miraglia M. Ochratoxin A in cocoa and chocolate products from the Italian market: occurrence and exposure assessment. *Food control* 2011;22(10):1663-7.
- Brescianini S, Volzone A, Fagnani C, Patriarca V, Grimaldi V, Lanni R, Serino L, Mastroiacovo P, Stazi MA. Genetic and environmental factors shape infant sleep patterns: A study of 18-month-old twins. *Pediatrics* 2011;127(5):e1296-302.
- Brignone MS, Lanciotti A, Macioce P, Macchia G, Gaetani M, Aloisi F, Petrucci TC, Ambrosini E. The  $\beta 1$  subunit of the Na,K-ATPase pump interacts with megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts protein 1 (MLC1) in brain astrocytes: new insights into MLC pathogenesis. *Human molecular genetics* 2011;20(1):90-103.
- Brisbarre N, Attoui H, Gallian P, Di Bonito P, Giorgi C, Cantaloube J, Biagini P, Touinssi M, Jordier F, De Micco P. Seroprevalence of Toscana virus in blood donors, France, 2007 [letter]. *Emerging infectious diseases* 2011;17(5):941-3.
- Bruni R, Marcantonio C, Tritarelli E, Tataseo P, Stellacci E, Costantino A, Villano U, Battistini A, Ciccaglione AR. An integrated approach identifies IFN-regulated microRNAs and targeted mRNAs modulated by different HCV replicon clones. *BMC genomics* 2011;12(1):485.
- Bruni R, Prosperi M, Marcantonio C, Amadori A, Villano U, Tritarelli E, Lo Presti A, Ciccozzi M, Ciccaglione AR. A computational approach to identify point mutations associated with occult hepatitis B: significant mutations affect coding regions but not regulative elements of HBV. *Virology journal* 2011;8(1):394.
- Bruzzi M, De Angelis C, Scaringella M, Talamonti C, Viscomi D, Bucciolini M. Zero-bias operation of polycrystalline chemically vapour deposited diamond films for Intensity Modulated Radiation Therapy. *Diamond and related materials* 2011;20(2):84-92.
- Bucalossi C, Cosseddu GM, D'Agostino C, Di Bari MA, Chiappini B, Conte M, Rosone F, De Grossi L, Scavia G, Agrimi U, Nonno R, Vaccari G. Assessment of the genetic susceptibility of sheep to scrapie by PMCA and comparison with experimental scrapie transmission studies. *Journal of virology* 2011;85(16):8386-92.
- Bucci S, Pratesi G, Viti ML, Pantani M, Bochicchio F, Venoso G. Radon in workplaces: first results of an extensive survey and comparison with radon in homes. *Radiation protection dosimetry* 2011;145(2-3):202-5.
- Bucolo C, Musumeci M, Musumeci S, Drago F. Acidic mammalian chitinase and the eye: implications for ocular inflammatory diseases. *Frontiers in pharmacology* 2011;2:43.
- Buja A, Scafato E, Baggio B, Sergi G, Maggi S, Rausa G, Basile A, Manzato E, Ghirini S, Perissinotto E, ILSA Working Group. Renal impairment and moderate alcohol consumption in the elderly. Results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Public health nutrition* 2011;14(11):1907-18.
- Buratti FM, De Angelis G, Ricceri L, Venerosi A, Calamandrei G, Testai E. Foetal and neonatal exposure to Chlorpyrifos: biochemical and metabolic alterations in the mouse liver at different developmental stages. *Toxicology* 2011;289(3):98-108.

- Buratti FM, Scardala S, Funari E, Testai E. Human glutathione transferases catalyzing the conjugation of the hepatotoxin microcystin-LR. *Chemical research in toxicology* 2011;24(6):926-33.
- Buttari B, Profumo E, Capozzi A, Facchiano F, Saso L, Sorice M, Riganò R. Advanced glycation end products of human  $\beta 2$  glycoprotein I modulate the maturation and function of DCs. *Blood* 2011;117(23):6152-61.
- Buttari B, Profumo E, Capozzi A, Sorice M, Riganò R. Oxidized human beta2-glycoprotein I: its impact on innate immune cells. *Current molecular medicine* 2011;11(9):719-25.
- Buttari B, Profumo E, Di Cristofano C, Pietraforte D, Lionetti V, Capoano R, Salvati B, Businaro R, Di Giammarco G, Riganò R. Haemoglobin triggers chemotaxis of human monocyte-derived dendritic cells: possible role in atherosclerotic lesion instability. *Atherosclerosis* 2011;215(2):316-22.
- Calcagnini G, Mattei E, Censi F, Triventi M, Lo Sterzo R, Marchetta E, Bartolini P. Electromagnetic compatibility of WLAN adapters with life-supporting medical devices. *Health physics* 2011;100(5):497-501.
- Camilli R, Bonnal RJ, Del Grosso M, Iacono M, Corti G, Rizzi E, Marchetti M, Mulas L, Iannelli F, Superti F, Oggioni MR, De Bellis G, Pantosti A. Complete genome sequence of a serotype 11A, ST62 *Streptococcus pneumoniae* invasive isolate. *BMC microbiology* 2011;11(1):25.
- Camilli R, Pantosti A, Baldassarri L. Contribution of serotype and genetic background to biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2011;30(1):97-102.
- Cammarano RR, Della Seta M. Report from the MESH Special Interest Group. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2011;7(1):41-2.
- Camoni L, Dal Conte I, Regine V, Colucci A, Chiriotto M, Vullo V, Sebastiani M, Cordier L, Beretta R, Fiore JR, Tateo M, Affronti M, Cassarà G, Suligoì B. Sexual behaviour reported by a sample of Italian MSM before and after HIV diagnosis. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):214-9.
- Camoni L, Federico B, Capelli G, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Rezza G, Suligoì B, SERT Study Group. Few Italian drug users undergo HIV testing. *AIDS and behavior* 2011;15(4):711-7.
- Candela M, Guidotti M, Fabbri A, Brigidi P, Franceschi C, Fiorentini C. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Critical reviews in microbiology* 2011;37(1):1-14.
- Canese R, Marco EM, De Pasquale F, Podo F, Laviola G, Adriani W. Differential response to specific 5-Ht(7) versus whole-serotonergic drugs in rat forebrains: a pHMRI study. *Neuroimage* 2011;58(3):885-94.
- Canese R, Pisanu ME, Mezzanzanica D, Ricci A, Paris L, Bagnoli M, Valeri B, Spada M, Venditti M, Cesolini A, Rodomonte A, Giannini M, Canevari S, Podo F, Iorio E. Characterization of *in vivo* ovarian cancer models by quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *NMR in biomedicine* 2011.
- Capelli G, Drago A, Martini S, Montarsi F, Soppelsa M, Delai N, Ravagnan S, Di Luca M, Romi R, Russo F, Mazzon L, Schaffner F, Mathis A, Di Luca M, Romi R, Russo F. First report in Italy of the exotic mosquito species *Aedes* (*Finlaya*) *koreicus*, a potential vector of arboviruses and filariae. *Parasites & vectors* 2011;4:188.
- Capodicasa C, Chiani P, Bromuro C, De Bernardis F, Catellani M, Palma AS, Liu Y, Feizi T, Cassone A, Benvenuto E, Torosantucci A. Plant production of anti- $\beta$ -glucan antibodies for immunotherapy of fungal infections in humans. *Plant biotechnology journal* 2011;9(7):776-87.
- Capone F, Lombardini L, Pupella S, Grazzini G, Nanni Costa A, Migliaccio G. Cord blood stem cell banking: a snapshot of the Italian situation. *Transfusion* 2011;51(9):1985-994.

- Cappelletti C, Baggi F, Zolezzi F, Biancolini D, Beretta O, Severa M, Coccia EM, Confalonieri P, Morandi L, Mora M, Mantegazza R, Bernasconi P. Type I interferon and toll-like receptor expression characterizes inflammatory myopathies. *Neurology* 2011;76(24):2079-88.
- Capsoni S, Covaceuszach S, Marinelli S, Ceci M, Bernardo A, Minghetti L, Ugolini G, Pavone F, Cattaneo A. Taking pain out of NGF: a "painless" NGF mutant, linked to hereditary sensory autonomic neuropathy type V, with full neurotrophic activity. *Plos One* 2011;6(2):e17321.
- Carattoli A. Plasmids in Gram negatives: molecular typing of resistance plasmids. *International journal of medical microbiology* 2011;301(8):654-8.
- Carbone P, Granata O, Taruscio D. Acido folico e malformazioni congenite: evidenze scientifiche e strategie per la sanità pubblica. *Phytogyn* 2011;2(4):190-3.
- Cardis E, Varsier N, Bowman JD, Deltour I, Figuerola J, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Vecchia P, Villegas R, Vrijheid M, Wake K, Wiart J. Estimation of RF energy absorbed in the brain from mobile phones in the Interphone Study. *Occupational and environmental medicine* 2011;68(9):686-93.
- Carere C, Alleva E. ?Taking into account animal and human personalities: relevance for health and disease [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):331-2.
- Carere M, Miniero R, Cicero MR. Potential effects of climate change on the chemical quality of aquatic biota. *Trends in analytical chemistry* 2011;30(8):1214-21.
- Carpentieri C, Zunic ZS, Carelli V, Cordedda C, Ferrigno G, Veselinovic N, Bossew P, Tollefsen T, Cuknic O, Vojinovic Z, Bochicchio F. Assessment of long-term radon concentration measurement precision in field conditions (Serbian schools) for a survey carried out by an international collaboration. *Radiation protection dosimetry* 2011;145(2-3):305-11.
- Carratù B, Ciarrocchi M, Mosca M, Sanzini E. Free amino acids, oxalate and sulphate for honey characterization. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2011;3(2):81-8.
- Cassano T, Gaetani S, Macheda T, Laconca L, Romano A, Morgese MG, Cimmino CS, Chiarotti F, Bambico F, Gobbi G, Cuomo V, Piomelli D. Evaluation of the emotional phenotype and serotonergic neurotransmission of fatty acid amide hydrolase-deficient mice. *Psychopharmacology* 2011;214(2):465-76.
- Cattaneo C, Contoli B, Lamberti A, De Mei B, Dittami A, Perra A. Uno studio CAP (conoscenze, atteggiamenti e pratiche) per stimare gli effetti prodotti da attività di comunicazione rivolte a genitori di alunni della scuola primaria su corretta alimentazione e attività fisica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):i-ii.
- Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Giuliani A. A systems biology strategy on differential gene expression data discloses some biological features of atrial fibrillation. *Plos One* 2011;5(10):e13688.
- Censi F, Giuliani A, Bartolini P, Calcagnini G. Multiscale graph theoretical approach to gene regulation networks: a case study in atrial fibrillation. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2011;(99).
- Cerino S, Cirulli F, Chiarotti F, Seripa S. Non conventional psychiatric rehabilitation in schizophrenia using therapeutic riding: the FISE multicentre Pindar project. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):409-14.
- Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, Ioannou GN, Beretta L. Circulating MicroRNAs in patients with chronic hepatitis C and Non-Alcoholic fatty Liver Disease. *Plos One* 2011;6(8):e23937.
- Cerri C, Fabbri A, Vannini E, Spolidoro M, Costa M, Maffei L, Fiorentini C, Matteo C. Activation of Rho GTPases triggers structural remodeling and functional plasticity in the adult rat visual cortex. *Journal of neuroscience* 2011;31(42):15163-72.

Ciccozzi M, Babakir-Mina M, Cella E, Bertoli A, Lo Presti A, Maniar JK, Perno CF, Ciotti M. A case of Italian HIV type 2 infection: a genetic analysis. *AIDS research and human retroviruses* 2011;27(12):1333-5.

Ciccozzi M, Ciccaglione AR, Lo Presti A, Yalcinkaya T, Taskan ZP, Equestre M, Costantino A, Bruni R, Ebranati E, Salemi M, Gray R, Rezza G, Galli M, Zehender G. Reconstruction of the evolutionary dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infection, genetics and evolution* 2011;11(5):863-8.

Cinosi V. Modifications in plasma membrane lipid composition and morphological features of AH-130 hepatoma cells by polyenylphosphatidylcholine *in vivo* treatment. *Oncology reports* 2011;26(1):229-3.

Ciofi Degli Atti M, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Rizzo C. Le infezioni da virus della varicella zoster e la loro prevenzione vaccinale. Parte I: le manifestazioni cliniche dell'infezione da virus della varicella zoster (VZV). *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica* 2011;(4):31-4.

Ciofi Degli Atti M, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Rizzo C. Patologie autoimmuni nelle pre-adolescenti italiane e vaccinazione anti-HPV. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica* 2011;(2):52-6.

Ciraci E, Della Bella S, Salvucci O, Rofani C, Segarra M, Bason C, Molinari A, Maric D, Tosato G, Berardi AC. Adult human circulating CD34<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> cells can differentiate into hematopoietic and endothelial cells. *Blood* 2011;118(8):2105-15.

Cirilli R, Alcaro S, Fioravanti R, Ferretti R, Bolasco A, Gallinella B, Faggi C. A chromatographic study on the exceptional enantioselectivity of cellulose tris(4-methylbenzoate) towards C5-chiral 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Journal of chromatography A* 2011;1218(33):5653-7.

Cirulli F, Borgi M, Berry A, Francia N, Alleva E. Animal-assisted interventions as innovative tools for mental health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):341-8.

Cirulli F, Reif A, Herterich S, Lesch KP, Berry A, Francia N, Aloe L, Barr CS, Suomi SJ, Alleva E. A novel BDNF polymorphism affects plasma protein levels in interaction with early adversity in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(3):372-9.

Clemente AM, Caporale R, Sannella AR, Majori G, Severini C, Fadigati G, Cirelli D, Bonini P, Garaci E, Cozzolino F, Torcia MG. Plasmodium falciparum soluble extracts potentiate the suppressive function of polyclonal T regulatory cells through activation of TGF $\beta$ -mediated signals. *Cellular microbiology* 2011;13(9):1328-38.

Cognetti G, De Castro P, Poltronieri E. Seminario NECOBELAC. Produzione scientifica: accessibilità = utilizzo. *Notizie Gidif, Rbm* 2011;21(3):2-4.

Colone M, Mastrangelo N, Mondello F, Toccaceli L, Cerqua L, Stringaro A. Morphological and ultrastructural changes induced by essential oil of Malaleuca Alternifolia on drug-sensitive and drug-resistant strains of Candida albicans. *Microscopie* 2011;(Set):49-53.

Colucci A, Balzano R, Camoni L, Regine V, Longo B, Pezzotti P, Starace F, Cafaro L, Aloisi MS, Suligo B, Rezza G, Girardi E. Characteristics and behaviors in a sample of patients unaware of their infection until AIDS diagnosis in Italy: a cross-sectional study. *AIDS care* 2011;23(9):1067-75.

Colucci A, Luzi G, Luzi AM, Rezza G. Convegno Le immunodeficienze. Implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo-relazionali e gestione-assistenziale Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24 novembre 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(04):16-9.

Colucci M, Mastriota M, Maione F, Di Giannuario A, Mascolo N, Palmery M, Severini C, Perretti M, Pieretti S. Guinea pig ileum motility stimulation elicited by N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLF) involves neurotransmitters and prostanoids. *Peptides* 2011;32(2):266-71.



- Comba P, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Musmeci L, Pasetto R, Zona A, Pirastu R. Progetto SENTIERI: discussione e conclusioni. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):163-71.
- Comba P, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Musmeci L, Pirastu R. Razionale e obiettivi del Progetto SENTIERI. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):17-9.
- Comba P, Crocetti E, Buzzoni C, Fazzo L, Ferretti S, Fusco M, Iavarone I, Pirastu R, Ricci P. Collaborazione scientifica ISS-AIRTUM per lo studio dell'incidenza dei tumori nei siti di interesse nazionale per le bonifiche. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):192-8.
- Comba P, Fazzo L, Fusco M, Benedetti M, Pirastu R, Ricci P. Il contributo dei Registri tumori negli studi su ambiente e salute. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):189-91.
- Comba P, Fazzo L, Zona A. Respiratory illness in asbestos contaminated sites: the role of environmental exposure [editorial]. *European respiratory journal* 2011;38(2):248-50.
- Cometa MF, Fortuna S, Palazzino G, Volpe MT, Rengifo Salgado E, Nicoletti M, Tomassini L. New cholinesterase inhibiting bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Abuta grandifolia*. *Fitoterapia* 2011.
- Contalbrigo M, Cisbani E, Rossi P. The CLAS12 large area RICH detector. Nuclear instruments & methods in physics research. *Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2011;639(1):302-6.
- Contoli B, Nucera A, Bestagini P, Antoniotti MC, Dittami A, Perra A. L'interscambiabilità dell'intervista telefonica e faccia-a-faccia nella sorveglianza della popolazione ultra64enne: un'applicazione del test-retest. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(04):ii-iv.
- Cooper G, Moore C, George C, Pichini S. Guidelines for European workplace drug testing in oral fluid. *Drug testing and analysis* 2011;3(5):269-76.
- Cordella D, Sellitri C. Uso di MOODLE in una pubblica amministrazione: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):8-10.
- Cosseddu GM, Nonno R, Vaccari G, Bucalossi C, Fernandez-Borges N, Di Bari MA, Castilla J, Agrimi U. Ultra-efficient PrP(Sc) amplification highlights potentialities and pitfalls of PMCA technology. *PLoS pathogens* 2011;7(11):e1002370.
- Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, De Natale C, Giacco R, Bozzetto L, Cipriano P, Santangelo C, Masella R, Rivellese A. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation* 2011;34(5):e110-e114.
- Cox RJ, Pedersen G, Madhun AS, Svindland S, Saevik M, Breakwell L, Hoschler K, Willemsen M, Campitelli L, Nøstbakken JK, Weverling GJ, Klap J, McCullough K, Zambon MC, Kompier R, Sjursen H. Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with Matrix M™ adjuvant in a phase I clinical trial. *Vaccine* 2011;29(45):8049-59.
- Crema A, Ledda M, De Carlo F, Fioretti D, Rinaldi M, Marchese R, Sanchez M, Giuliani M, Arena V, Durrbach A, Brunetti E, Haas C, Ponzetto A, Lisi A, Carloni G. Cord blood CD133 cells define an OV6-positive population that can be differentiated *in vitro* into engraftable bipotent hepatic progenitors. *Stem cells and development* 2011;20(11):2009-21.
- Cresti R, Cataldi L, Rubbiani M. Stato dell'arte del processo di revisione dei principi attivi biocidi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(03):16-9.
- Crestini A, Piscopo P, Iazeolla M, Albani D, Rivabene R, Forloni G, Confaloni A. Rosuvastatin and thapsigargin modulate  $\gamma$ -secretase gene expression and APP processing in a human neuroglioma model. *Journal of molecular neuroscience* 2011;43(3):461-9.

Cristofori M, Contoli B, De Luca A, Baldi A, Carrozzi G, Biscaglia L, Chiti L, Antoniotti MC, Mortello D, Borgia R, Tobia L, Filippetti F, Panaro S, Perra A, Dittami A. La stima dell'attività fisica negli ultra64enni in PASSI d'Argento 2010 nelle regioni Abruzzo, Marche e Molise. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):iii-iv.

Cunha C, Aversa F, Bistoni G, Casagrande A, Rodrigues F, Romani L, Carvalho A. Immunogenetic profiling to predict risk of invasive fungal diseases: where are we now? *Immunological investigations* 2011;40(7-8):723-34.

Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Low-energy kaon-nucleon/nuclei interaction studies at DAfNE (SIDDHARTA and AMADEUS experiments). *Il Nuovo cimento C* 2011;34(6):23-7.

Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Low-energy kaon-nucleon/nuclei interaction studies at DAfNE (SIDDHARTA and AMADEUS experiments). *Few-body systems* 2011;50(1-4):447-9.

Dalla Via L, Santi S, Di Noto V, Venzo A, Agostinelli E, Calcabrini A, Condello M, Toninello A. Platinum (II) chloride indenyl complexes: electrochemical and biological evaluation. *Journal of biological inorganic chemistry* 2011;16(5):695-713.

D'Amato M, Aureli F, Ciardullo S, Raggi A, Cubadda F. Arsenic speciation in wheat and wheat products using ultrasound- and microwave-assisted extraction and anion exchange chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2011;26:207-13.

D'Amore E, Coluccio P. La nuova Direttiva europea sulla sperimentazione animale: le parti in causa iniziano il confronto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):15-7.

D'Amore E, Coluccio P. La nuova direttiva europea sulla sperimentazione animale: le parti in causa iniziano il confronto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):15-7.

D'Andrea MM, Venturelli C, Giani T, Arena F, Conte V, Bresciani P, Rumpianesi F, Pantosti A, Narni F, Rossolini GM. Persistent carriage and infection by multidrug-resistant *Escherichia coli* ST405 producing NDM-1 carbapenemase: report on the first Italian cases. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(7):2755-8.

D'Arcangelo G, Grossi D, De Chiara G, de Stefano MC, Cortese G, Citro G, Rufini S, Tancredi V, Merlo D, Frank C. Glutamatergic neurotransmission in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. *Brain research* 2011;1396:11-9.

De Carolis A, Giubilei F, Caselli G, Casolla B, Cavallari M, Vanacore N, Leonori R, Scrocchia I, Fersini A, Quercia A, Orzi F. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with altered neuropsychological performance in young adults. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 2011;1(1):402-8.

De Castro P, Marsili D, Napolitani F, Poltronieri E, Salinetti S. Award for the best poster presentation. Training across national frontiers: mid-term results of the NECOBELAC project. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2011;7(3):18-21.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E, Melero R, López-Medina A, Hubbard B, Urra P, Nassi Caló L, Agudelo Calderón C, Rodrigues E. NECOBELAC supporting open access, a path to open science. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):v.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E, NECOBELAC Working Team. NECOBELAC project. NETWORK OF COLLABORATION BETWEEN EUROPE AND LATIN AMERICAN-CARIBBEAN COUNTRIES. A BRIDGE BETWEEN EUROPE AND LATIN AMERICA TO PROMOTE THE DIFFUSION OF HEALTH INFORMATION. *Research review magazine* 2011;16(Apr):13.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E. Accesso aperto ai risultati della ricerca in salute pubblica: l'editoriale di NECOBELAC per l'Open Access week. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;11(24):11-3.

De Castro P, Marsili D, Poltronieri E. Dalla rete NECOBELAC nasce la Dichiarazione di Bogotà. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(01):11-3.

De Filippis B, Fabbri A, Simone D, Canese R, Ricceri L, Malchiodi Albedi F, Laviola G, Fiorentini C. Modulation of RhoGTPases improves the behavioral phenotype and reverses astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011.

de la Calle Guntiñas MB, Semeraro A, Wysocka I, Cordeiro F, Quérel C, Emteborg H, Charoud-Got J, Lisinger TPJ. Proficiency test for the determination of heavy metals in mineral feed. The importance of correctly selecting the certified reference materials during method validation. *Food additives and contaminants* 2011;28(11):1534-46.

De Liberato C, Scaramozzino P, Brozzi A, Lorenzetti R, Di Cave D, Martini E, Lucangeli C, Pozio E, Berrilli F, Bossù T. Investigation on *Opisthorchis felinus* occurrence and life cycle in Italy. *Veterinary parasitology* 2011;177(1-2):67-71.

De Luca A, Perra A, Contoli B, Cristofori M, Baldi A, Carrozzì G, Biscaglia L, Chiti L, Antoniotti MC, Mortello D, Dittami A. PASSI d'argento dalla sperimentazione alla messa a regime: l'approccio di valutazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):i-iii.

De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De Curtis A, Palmieri L, Iacoviello L, Conte G, Chiodini P, Sorrentino F, Coppo R, Vanuzzo D, Scherillo M, Giampaoli S. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *Giornale italiano di nefrologia* 2011;28(4):401-7.

De Nuccio C, Bernardo A, De Simone R, Mancuso E, Magnaghi V, Visentin S, Minghetti L. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists accelerate oligodendrocyte maturation and influence mitochondrial functions and oscillatory  $Ca^{2+}$  waves. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2011;70(10):900-12.

de Sanctis L, Memo L, Pichini S, Tarani L, Vagnarelli F. Fetal alcohol syndrome: new perspectives for an ancient and underestimated problem. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2011;24(1 Suppl):34-7.

De Santis M, Pasetto R, Minelli G, Conti S. Materiali e metodi dell'analisi della mortalità nel Progetto SENTIERI. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(6, Suppl 4):24-8.

Del Giudice MR, Borioni A, Bastanzio G, Sbraccia M, Mustazza C, Sestili I. Synthesis and pharmacological evaluation of bivalent antagonists of the nociceptin opioid receptor. *European journal of medicinal chemistry* 2011;46(4):1207-21.

Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Blackman Northwood J, Farrell DJ, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(7):3226-30.

Delibato E, Fiore A, Anniballi F, Auricchio B, Filetici E, Orefice L, Losio MN, De Medici D. Comparison between two standardized cultural methods and 24 hour duplex SYBR green real-time PCR assay for *Salmonella* detection in meat samples. *New microbiologica* 2011;34(3):299-306.

Deligianni E, Morgan RN, Bertuccini L, Kooij TWA, Laforge A, Nahar C, Poulakakis N, Schuler H, Louis C, Matuschewski K, Siden-Kiamos I. Critical role for a stage-specific actin in male exflagellation of the malaria parasite. *Cellular microbiology* 2011;13(11):1714-30.

- Della Marca G, Leoni C, Dittoni S, Battaglia D, Losurdo A, Testani E, Colicchio S, Gnoni V, Gambardella ML, Alfieri P, Tartaglia M, Zampino G. Increased sleep spindle activity in patients with Costello syndrome (HRAS gene mutation). *Journal of clinical neurophysiology* 2011;28(3):314-8.
- Della Monaca S, Fattibene P, Boniglia C, Gargiulo R, Bortolin E. Identification of irradiated oysters by EPR measurements on shells. *Radiation measurements* 2011.
- Della Monaca S, Fattibene P, Boniglia C, Gargiulo R, Bortolin E. Identification of irradiated oysters by EPR measurements on shells. *Radiation measurements* 2011;46(9):816-21.
- Della Seta M, Di Benedetto C, Leone L, Pizzarelli S. A joint collaboration among European institutions: the Work Package 4 activity in the semantic area of the Ethicsweb Project. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2011;7(1):8-10.
- Della Seta M, Knutsson G. Report from the 3rd MeSH Special Interest Group (MeSH-SIG) meeting July 6th 2011, EAHIL Workshop, Istanbul, Turkey. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2011;7(3):43-4.
- Dell'Omo P, Luciani F, Malagutti L. Trattamento HYST delle biomasse: risultati per l'alimentazione animale e le bioenergie. *Tecnica molitoria* 2011;62(7):708-15.
- Delogu M, Cotti C, Donatelli I, De Marco MA. Recent advances on avian influenza ecology. *Giornale italiano di medicina tropicale* 2011;16(3-4):111-6.
- Demaria M, Minelli G, Conti S. L'utilizzo dei dati di mortalità a livello comunale in Italia: Progetto SENTIERI. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6,Suppl 4):181-4.
- D'Errigo P, Seccareccia F, Rosato S, Maraschini A, Badoni G, Perucci CA, Fusco D, D'Ovidio M, Stafoggia M, Barone AP. Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del Progetto Mattoni del SSN – Mattone Outcome: Risultati finali. Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative del Programma PROGRESSI. *Giornale italiano di cardiologia* 2011;12(1 Suppl):5S-58S.
- D'Ettorre G, Andreotti M, Ceccarelli G, Galluzzo CM, Mallano A, Massetti AP, Stella S, Amici R, Vella S, Mastroianni CM, Vullo V. The role of IL-15 in challenging Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cytokine* 2011;57(1):54-60.
- Dhandapany PS, Fabris F, Tonk R, Illaste A, Karakikes I, Sorourian M, Sheng J, Hajjar RJ, Tartaglia M, Sobie EA, Lebeche D, Gelb BD. Cyclosporine attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by RAF1 mutants in Noonan and LEOPARD syndromes. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2011;51(1):4-15.
- Di Bartolo I, Monini M, Losio MN, Pavoni E, Lavazza A, Ruggeri FM. Molecular characterization of noroviruses and rotaviruses involved in a large outbreak of gastroenteritis in Northern Italy. *Applied and environmental microbiology* 2011;77(15):5545-8.
- Di Bartolo I, Ponterio E, Castellini L, Ostanello F, Ruggeri FM. Viral and antibody HEV prevalence in swine at slaughterhouse in Italy. *Veterinary microbiology* 2011;149(3-4):330-8.
- Di Bartolo I, Ponterio E, Monini M, Ruggeri FM. A pilot survey of bovine norovirus in northern Italy. *Veterinary record* 2011;169(3):73.
- Di Battista ME, Giustini P, Bernardi S, Stirpe P, Vanacore N, Meco G. A simplified algorithm may lead to overestimate dementia in PD. A clinical and epidemiological study using criteria for PD-D proposed by the movement disorders task force. *Journal of neural transmission* 2011;118(11):1609-12.
- Di Benedetto C, Poltronieri E. Soluzioni open source per "aprire" la letteratura di ricerca. L'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità. *Medea duemila* 2011;19(283):18-21.

- Di Mauro T. Nasce presso l'ISS il Comitato unico di garanzia per le pari opportunità, la valorizzazione del benessere di chi lavora e contro le discriminazioni. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(09):14-6.
- Di Prospero Fanghella P, Catone T. The CLP regulation: origin, scope and evolution. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):126-31.
- Di Stefano V, Giacca M, Capogrossi MC, Crescenzi M, Martelli F. Knockdown of cyclin-dependent kinase inhibitors induces cardiomyocyte re-entry in the cell cycle. *Journal of biological chemistry* 2011;286(10):8644-54.
- Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M, Lombardy ADHD Registry Group. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European journal of clinical pharmacology* 2011;67(10):1061-7.
- D'Ilio S, Mattei D, Blasi MF, Alimonti A, Bogianni S. The occurrence of chemical elements and POPs in loggerhead turtles (*Caretta caretta*): an overview. *Marine pollution bulletin* 2011;62(8):1606-15.
- D'Ilio S, Violante N, Majorani C, Petrucci F. Dynamic reaction cell ICP-MS for determination of As, Cr, Se and V in complex matrices: still a challenge? *Analytica chimica acta* 2011;698(1-2):6-13.
- Dini C, Fabbri A, Geraci A. The potential role of garlic (*Allium sativum*) against the multi-drug resistant tuberculosis pandemic: a review. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):465-73.
- Diociaiuti M, Gaudiano MC, Malchiodi Albedi F. The slowly aggregating salmon calcitonin: a useful tool for the study of the amyloid oligomers structure and activity. *International journal of molecular sciences* 2011;12(12):9277-95.
- Dionisi AM, Filetici E, Owczarek S, Arena S, Benedetti I, Lucarelli C, Luzzi I, Scavia G, Minelli F, Ciaravino G, Marziano ML, Caprioli A, Laboratori della rete Enter-Net Italia. Enter-net: sorveglianza delle infezioni trasmesse da alimenti e acqua. Rapporto dell'attività 2007-2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(01):3-10.
- Dionisi AM, Lucarelli C, Benedetti I, Owczarek S, Luzzi I. Molecular characterisation of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *Infantis* from humans, animals and the environment in Italy. *International journal of antimicrobial agents* 2011;38(5):384-9.
- Dionisi AM, Milito C, Martini H, Pesce AM, Mitrevski M, Granata G, Lucarelli C, Parisi A, Luzzi I, Quinti I. High prevalence of intestinal carriage of *Campylobacter coli* in patients with primary antibody deficiencies: a silent infection that could shift to a life-threatening condition [letter]. *Journal of clinical gastroenterology* 2011;45(5):474-5.
- Dominguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FA, Matesanz R, O'Connor K, Minina M, Muller E, Young K, Manyalich M, Chapman J, Kirste G, Al-Mousawi M, Coene L, Garcia VD, Gautier S, Hasegawa T, Jha V, Kwek TK, Chen ZK, Loty B, Nanni Costa A, Nathan HM, Ploeg R, Reznik O, Rosendale JD, Tibell A, Tsoufas G, Vathsala A, Noel L. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transplant international* 2011;24(4):373-8.
- Donati S, Senatore S, Ronconi A, Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011;118(7):872-9.
- Donati S. Diseguaglianze nella salute materna nel Regno Unito. *SaluteInternazionale.info* 2011;(Lug).
- Donati S. Tanti, troppi tagli cesarei in Italia. *Quaderni ACP* 2011;18(5):202-5.
- Donati S. We need a Copernican revolution [Response to an article]. *British medical journal* 2011;343:d4817.

- Donfrancesco C, Palmieri L. Aggiorniamo le carte! Strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare in Italia. *DiabeLink scientific news* 2011;15(2):6-7.
- Dorne J, Kass GE, Bordajandi LR, Amzal B, Bertelsen U, Castoldi AF, Heppner C, Eskola M, Fabiansson S, Ferrari P, Scaravelli E, Dogliotti E, Furst P, Boobis AR, Verger P. Human risk assessment of heavy metals: principles and applications. *Metal ions in life sciences* 2011;8:27-60.
- 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* 2011;127(2):85-90.
- Drummond C, Gual A, Goos C, Godfrey C, Deluca P, Von Der Goltz C, Gmel G, Scafato EP, Wolstenholme A, Mann K, Coulton S, Kaner E. Identifying the gap between need and intervention for alcohol use disorders in Europe. *Addiction* 2011;106(1 Suppl):31-6.
- D'Ugo E, Canitano A, Catone S, Giuseppetti R, Kondili LA, Argentini C, Rapicetta M. Effect of an immunogenic complex containing WHV viral particles and non-neutralizing anti-HBs antibodies on the outcome of WHV infection in woodchucks. *Journal of medical virology* 2011;83(1):178-86.
- Eckert C, Van Broeck J, Spigaglia P, Burghoffer B, Delmée M, Mastrantonio P, Barbut F. Comparison of a commercially available repetitive-element PCR system (DiversiLab) with PCR ribotyping for typing of clostridium difficile strains. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(8):3352-4.
- Eliades A, Papadantonakis N, Bhupatiraju A, BurrIDGE KA, Johnston-Cox HA, Migliaccio AR, Crispino JD, Lucero HA, Trackman PC, Ravid K. Control of megakaryocyte expansion and bone marrow fibrosis by lysyl oxidase. *Journal of biological chemistry* 2011;286(31):27630-8.
- Esposito A, Florida M, D'Ettore G, Pastori D, Fantauzzi A, Massetti AP, Ceccarelli G, Ajassa C, Vullo V, Mezzaroma I. Rate and determinants of treatment response to different antiretroviral combination strategies in subjects presenting at HIV-1 diagnosis with advanced disease. *BMC infectious diseases* 2011;11(1):341.
- Esposito G, Campa A, Pinto M, Simone G, Tabocchini MA, Belli M. Adaptive response: modelling and experimental studies. *Radiation protection dosimetry* 2011;143(2-4):320-4.
- Fach P, Fenicia L, Knutsson R, Wielinga PR, Anniballi F, Delibato E, Auricchio B, Woudstra C, Agren J, Segerman B, De Medici D, Van Rotterdam BJ. An innovative molecular detection tool for tracking and tracing Clostridium botulinum types A, B, E, F and other botulinum neurotoxin producing Clostridia based on the GeneDisc cycler. *International journal of food microbiology* 2011;145(1 Suppl):S145-S151.
- Fagan RP, Janoir C, Collignon A, Mastrantonio P, Fairweather NF. A proposed nomenclature for cell wall proteins of Clostridium difficile. *Journal of medical microbiology* 2011;60(Pt 8):1225-8.
- Fagnani C, Bellani M, Tansella M, Balestrieri M, Toccaceli V, Patriarca V, Stazi MA, Brambilla P. Investigation of shared genetic effects for psychotic and obsessive symptoms in young adult twins. *Psychiatry research* 2011;188(2):276-82.
- Fagnani C, Fibiger S, Skytthe A, Hjelmborg JVB. Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: A twin study from Denmark. *Logopedics, phoniatrics, vocology* 2011;36(3):114-20.
- Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D'Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52(2):1064-9.
- Falsini B, Chiaretti A, Barone G, Piccardi M, Pierri F, Colosimo C, Lazzareschi I, Ruggiero A, Parisi V, Fadda A, Balestrazzi E, Riccardi R. Topical nerve growth factor as a visual rescue strategy in pediatric optic gliomas: a pilot study including electrophysiology. *Neurorehabilitation and neural repair* 2011;25(6):512-20.

- Fattibene P. Stato dell'arte della dosimetria retrospettiva negli incidenti radiologici. *Bollettino AIRP* 2011;170(3,4):59-64.
- Fauci A, De Virgilio G, Ferro Allodola V, Taruscio D. Valutare la qualità percepita della formazione professionale in sanità: uno studio pilota. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(03):11-5.
- Fauci A, ed. Laboratorio congiunto Italo-cinese per la medicina tradizionale cinese (JoSIL-TCM) un approccio evidence-based. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(02):10.
- Fazzo L, De Santis M, Mitis F. Ecological studies of cancer incidence in an area interested by dumping waste sites in Campania (Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):181-91.
- Fedele G, Bianco M, Debie AS, Loch C, Ausiello CM. Attenuated Bordetella pertussis vaccine candidate BPZE1 promotes human dendritic cell CCL21-induced migration and drives a Th1/Th17 response. *Journal of immunology* 2011;186(9):5388-96.
- Fenicia L, Fach P, Van Rotterdam BJ, Anniballi F, Segerman B, Auricchio B, Delibato E, Hamidjaja AR, Wielinga PR, Woudstra C, Agren J, De Medici D, Knutsson R. Towards an international standard for detection and typing botulinum neurotoxin-producing Clostridia type A, B, E and F in food, feed and environmental samples: a European ring trial study to evaluate a real-time PCR assay. *International journal of food microbiology* 2011;145(1 Suppl):S152-S157.
- Ferrante G, Baldissera S, Fateh-Moghadam P, Carrozzi G, Trinito MO, Salmaso S. Surveillance of perceptions, knowledge, attitudes and behaviors of the Italian adult population (18-69 years) during the 2009-2010 A/H1N1 influenza pandemic. *European journal of epidemiology* 2011;26(3):211-9.
- Ferrante G, Minardi V, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S, Baldissera S, Gruppo tecnico PASSI. I numeri di PASSI: cresce il rispetto delle norme antifumo nei locali pubblici, ma permangono importanti differenze tra Centro, Nord e Sud. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(2):161.
- Ferrantelli F, Maggiorella MT, Schiavoni I, Sernicola L, Olivieri E, Farcomeni S, Pavone Cossut MR, Moretti S, Belli R, Collacchi B, Srivastava IK, Titti F, Cafaro A, Barnett SW, Ensoli B. A combination HIV vaccine based on Tat and Env proteins was immunogenic and protected macaques from mucosal SHIV challenge in a pilot study. *Vaccine* 2011;29(16):2918-32.
- Ferranti C, Delli Quadri F, Palleschi L, Marchiafava C, Novello F, Pezzolato M, Bozzetta E, Caramelli M, Draisci R. Studies on the presence of natural and synthetic corticosteroids in bovine urine. *Steroids* 2011;76(6):616-25.
- Ferranti P, Nasi A, Bruno M, Basile A, Serpe L, Gallo P. A peptidomic approach for monitoring and characterising peptide cyanotoxins produced in Italian lakes by matrix assisted laser desorption/ionisation and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry* 2011;25(9):1173-83.
- Ferrara F, Ademollo N, Orrù MA, Silvestroni L, Funari E. Alkylphenols in adipose tissues of Italian population. *Chemosphere* 2011;82(7):1044-9.
- Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, Ferrari P, Gentili D, Graziani MS, Putti ML. Il fondo dei libri rari della biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità: realizzazione di un progetto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(12):11-5.
- Ferrari S, Sanguinetti M, De Bernardis F, Torelli R, Posteraro B, Vandeputte P, Sanglard D. Loss of mitochondrial functions associated with azole resistance in *Candida glabrata* results in enhanced virulence in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(5):1852-60.
- Ferrelli RM, Gentile AE, Coclite D, De Santis M, Luzi I, Napoletano A, De Virgilio G, Taruscio D. Integrazione di competenze tecniche e metodologiche in ISS: l'esempio della formazione dei medici di medicina generale sulle malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(09):3-6.

Ferretti E, Colagrossi R, Bonadonna L. Health and water quality of swimming pool: the Italian regulatory guidelines. 4. International Conference Swimming Pool and SPA - Research and Development on Health, Air and Water Quality Aspects of the Man-made Recreational Water Environment. *Proceedings* 2011;169-75.

Ferretti R, Mai A, Gallinella B, Zanitti L, Valente S, Cirilli R. Application of 3 µm particle-based amylose-derived chiral stationary phases for the enantioseparation of potential histone deacetylase inhibitors. *Journal of chromatography A* 2011;1218(46):8394-8.

Filia A, Ciarrocchi G, Belfiglio R, Caferra M, Bella A, Piersimoni C, Cirillo D, Grilli G, Mancini C, Greco D. Tuberculosis in kindergarten and primary school, Italy, 2008-2009. *Emerging infectious diseases* 2011;17(3):514-6.

Filia A, Tavilla A, Bella A, Magurano F, Ansaldi F, Chironna M, Nicoletti L, Palù G, Iannazzo S, Declich S, Rota MC. Measles in Italy, July 2009 to September 2010. *Eurosurveillance* 2011;16(29):19925.

Filice C, Calliada F, De Masi S, Sampaolo L, Morciano C, Mele A, Meloni MF, Sileo C, Scabini M, Ricci P, Cantisani V, Ferraioli G, Multidisciplinary Guidelines Development Group. Italian guidelines for noninvasive imaging assessment of focal liver lesions: development and conclusions. *European journal of gastroenterology and hepatology* 2011;23(4):343-53.

Fillo S, Giordani F, Anniballi F, Gorgé O, Ramisse V, Vergnaud G, Riehm JM, Scholz HC, Spletstoesser WD, Kieboom J, Olsen J, Fenicia L, Lista F. Clostridium botulinum group I strain genotyping by 15-locus multilocus variable-number tandem-repeat analysis. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(12):4252-63.

Flasche S, Hens N, Böelle P, Mossong J, van Ballegooijen WM, Rizzo C, et al. Different transmission patterns in the early stages of the Influenza A (H1N1)v pandemic: a comparative analysis of 12 European countries. *Epidemics* 2011;3(2):125-33.

Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Tibaldi C, Sansone M, Fiscon M, Guaraldi G, Guerra B, Alberico S, Spinillo A, Castelli P, Dalzero S, Cavaliere AF, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy, Scaravelli G. Rubella susceptibility profile in pregnant women with HIV [letter]. *Clinical infectious diseases* 2011;52(7):960-2.

Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei G, Fiscon M, Molinari A, Martinelli P, Dalzero S, Tamburrini E, Scaravelli G, 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* 2011;11(6):303-11.

Fodale V, Pierobon M, Liotta LA, Petricoin EF. Mechanism of cell adaptation when and how do cancer cells develop chemoresistance? *Cancer journal* 2011;17(2):89-95.

Folster JP, Pecic G, Bowen A, Rickert R, Carattoli A, Whichard JM. Decreased susceptibility to ciprofloxacin among Shigella isolated in the United States 2006-2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(4):1758-60.

Fonzi L, Pallagrosi M, Picardi A, D'Orazio M, Zerella MP, Orso L, Russo D, Motta P, Tarsitani L, Caredda M, Biondi M. Il sentire del clinico come strumento di conoscenza: sviluppo e validazione preliminare di una scala di valutazione. *Rivista di psichiatria* 2011;46(4):250-64.

Forte G, Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Marchal JA, Bocca B. Reference intervals for blood Cd and Pb in the general population of Sardinia (Italy). *International journal of hygiene and environmental health* 2011;214(2):102-9.



- Fortini D, Fashae K, García Fernández A, Villa L, Carattoli A. Plasmid-mediated quinolone resistance and  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* from healthy animals from Nigeria. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(6):1269-72.
- Foti F, Petrosini L, Cutuli D, Menghini D, Chiarotti F, Vicari S, Mandolesi L. Explorative function in Williams syndrome analyzed through a large-scale task with multiple rewards. *Research in developmental disabilities* 2011;32(3):972-85.
- Fragale A, Stellacci E, Ilari R, Remoli AL, Lanciotti A, Perrotti E, Shytaj I, Orsatti R, Lawrence HR, Lawrence NJ, Wu J, Rehli M, Ozato K, Battistini A. Critical role of IRF-8 in negative regulation of TLR3 expression by Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2 activity in human myeloid dendritic cells. *Journal of immunology* 2011;186(4):1951-62.
- Franciosa G, Scalfaro C, Di Bonito P, Vitale M, Aureli P. Identification of novel linear megaplasmids carrying a  $\beta$ -lactamase gene in neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* type E strains. *Plos One* 2011;6(6):e21706.
- Franco A, Hasman H, Iurescia M, Lorenzetti R, Pantosti A, Feltrin F, Ianzano A, Porrero MC, Liapi M, Battisti A. Molecular characterization of spa type t127, sequence type 1 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(6):1231-5.
- Franconi F, Carru C, Malorni V, Vella S, Mercurio G. The effect of sex/gender on cardiovascular pharmacology. *Current pharmaceutical design* 2011;17(11):1095-107.
- Fraternal A, Paoletti MF, Dominici S, Buondelmonte C, Caputo A, Castaldello A, Tripiciano A, Cafaro A, Palamara AT, Sgarbanti R, Garaci E, Ensoli B, Magnani M. Modulation of Th1/Th2 immune responses to HIV-1 Tat by new pro-GSH molecules. *Vaccine* 2011;29(40):6823-9.
- Frederick MJ, VanMeter AJ, Gadhikar MA, Henderson YC, Yao H, Pickering CC, Williams MD, El-Naggar AK, Sandulache V, Tarco E, Myers JN, Clayman GL, Liotta LA, Petricoin III EF, Calvert VS, Fodale V, Wang J, Weber RS. Phosphoproteomic analysis of signaling pathways in head and neck squamous cell carcinoma patient samples. *American journal of pathology* 2011;178(2):548-71.
- Fu S, Zhang J, Menniti Ippolito F, Gao X, Galeotti F, Massari M, Hu L, Zhang B, Ferrelli RM, Fauci A, Firenzuoli F, Shang H, Guerra R, Raschetti R. Huangqi injection (a traditional Chinese patent medicine) for chronic heart failure: a systematic review. *Plos One* 2011;6(5):e19604.
- Funari E. Protocollo acque e salute dell'UNECE e del WHO [editorial]. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(2):1-2.
- Gabbianelli R, Scotti R, Ammendola S, Petrarca P, Nicolini L, Battistoni A. Role of ZnuABC and ZinT in *Escherichia coli* O157:H7 zinc acquisition and interaction with epithelial cells. *BMC microbiology* 2011;11:36.
- Gagliardi MC, Starnino S, Teloni R, Mariotti S, Dal Conte I, Di Carlo A, Stefanelli P. Circulating levels of interleukin-17A and interleukin-23 are increased in patients with gonococcal infection. *FEMS immunology and medical microbiology* 2011;61(1):129-32.
- Gainotti S, Petrini C. Therapeutic misconception in early phase trials: relation is the cure [editorial]. *Journal of clinical research & bioethics* 2011;2(2):103e.
- Gallo FR, Fabbri A, Travaglione S, Fiorentini C, Geraci A, Multari G, Palazzino G, Giambenedetti M, Di Nallo R. Sostanze naturali, medicine tradizionali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):8-10.
- Gallo FR, Multari G, Federici E, Palazzino G, Giambenedetti M, Petitto V, Poli F, Nicoletti M. Chemical fingerprinting of *Equisetum arvense* L. using HPTLC densitometry and HPLC. *Natural product research* 2011;25(13):1261-70.

- Gallus S, Muttarak R, Martínez-Sánchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Preventive medicine* 2011;52(6):434-8.
- Gallus S, Tramacere I, Boffetta P, Fernandez E, Rossi S, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Temporal changes of under-reporting of cigarette consumption in population-based studies. *Tobacco control* 2011;20(1):34-9.
- Gallus S, Tramacere I, Pacifici R, Zuccaro P, Colombo P, Ghislandi S, La Vecchia C. Smoking in Italy 2008–2009: A rise in prevalence related to the economic crisis? [letter]. *Preventive medicine* 2011;52(2):182-3.
- Gao H, Gamberg L, Chen JP, Qian X, Qiang Y, Huang M, et al, Cisbani E, Garibaldi F. Transverse spin structure of the nucleon through target single-spin asymmetry in semi-inclusive deep-inelastic ( $e,e'p\pm$ ) reaction at Jefferson Lab. *European physical journal plus* 2011;126:2.
- Garaci E, Rasi G. A critical evaluation of the process of drug discovery and evaluation: is the current approach the best possible one? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):1.
- Garaci E. New challenges in translational medicine: transforming the advancement of science into cures. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):5-7.
- Garcia-Fernandez A, Villa L, Moodley A, Hasman H, Miriagou V, Guardabassi L, Carattoli A. Multilocus sequence typing of incN plasmids. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(9):1987-91.
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos PA, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R, RARECARE Working Group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *European journal of cancer* 2011;47(17):2493-511.
- Gelb BD, Tartaglia M. RAS signaling pathway mutations and hypertrophic cardiomyopathy: getting into and out of the thick of it. *Journal of clinical investigation* 2011;121(3):844-7.
- Ghinassi B, Ferro L, Masiello F, Tirelli V, Sanchez M, Migliaccio G, Whitsett C, Kachala S, Riviere I, Sadelain M, Migliaccio AR. Recovery and biodistribution of ex-vivo expanded human erythroblasts injected into NOD/SCID/IL2R $\gamma$  null mice. *Stem cells international* 2011;2011:673752.
- Giacomini E, Remoli ME, Scandurra M, Gafa V, Pardini M, Fattorini L, Coccia EM. Expression of pro-inflammatory and regulatory cytokines via NF- $\kappa$ B and MAPK-dependent and IFN regulatory factor-3-independent mechanisms in human primary monocytes infected by Mycobacterium tuberculosis. *Clinical and developmental immunology* 2011;2011:841346.
- Giambi C, Donati S, Declich S, Salmaso S, Ciofi Degli Atti M, Alibrandi MP, Brezzi S, Carozzi F, Collina N, Franchi D, Lattanzi A, Meda M, Minna MC, Nannini R, Scherillo I, Bella A, PreGio Working Group. Estimated acceptance of HPV vaccination among Italian women aged 18-26 years. *Vaccine* 2011;29(46):8373-80.
- Giambi C. Tassi di copertura vaccinale per HPV in Italia. *Italian journal of public health* 2011;8(3 Suppl 1):S23-S27.
- Giammarioli AM, Gambardella L, Barbati C, Pietraforte D, Tinari A, Alberton M, Gnessi L, Griffin RJ, Minetti M, Malorni V. Differential effects of the glycolysis inhibitor 2-deoxy-D-glucose on the activity of pro-apoptotic agents in metastatic melanoma cells, and induction of a cytoprotective autophagic response. *International journal of cancer* 2011.
- Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M, Arcieri R, Mannucci PM, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE), Hassan HJ. Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy [letter]. *Transfusion medicine* 2011;21(4):280-4.
- Gigantesco A, Giuliani M. Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):363-72.

- Gigantesco A, Stazi MA, Alessandri G, Medda E, Tarolla E, Fagnani C. Psychological well-being (PWB): a natural life outlook? An Italian twin study on heritability of PWB in young adults. *Psychological medicine* 2011;41(12):2637-49.
- Giordani L, Quaranta MG, Marchesi A, Straface E, Pietraforte D, Villani A, Malorni V, Del Principe D, Viora M. Increased frequency of immunoglobulin (ig)A-secreting cells following Toll-like receptor (TLR)-9 engagement in patients with Kawasaki disease. *Clinical and experimental immunology* 2011;163(3):346-53.
- Giovannini C, Vari R, Scazzocchio B, Sanchez M, Santangelo C, Filesi C, D'Archivio M, Masella R. OxLDL induced p53-dependent apoptosis by activating p38MAPK and PKC $\delta$  signaling pathways in J774A.1 macrophage cells [editorial]. *Journal of molecular cell biology* 2011;3(5):316-8.
- Gisotti G, Giannerini D, Masini E, Turrio Baldassarri L. L'inquinamento del fiume Merse dalla miniera di Campiano (GR). *Geologia dell'ambiente* 2011;1:10-21.
- Giufrè M, Cardines R, Caporali MG, Accogli M, D'Ancona F, Cerquetti M. Ten years of Hib vaccination in Italy: prevalence of non-encapsulated Haemophilus influenzae among invasive isolates and the possible impact on antibiotic resistance. *Vaccine* 2011;29(22):3857-62.
- Giuliani A, Licata I, Modonesi CM, Crosignani P. What is artificial about life? *The Scientific World Journal* 2011;11:651-4.
- Giuliani A. The dawn of mesoscopic approach in drug development. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):60-3.
- Giuliani M, Ferri M, Salfa MC, Regine V, Suligo B. La sorveglianza epidemiologica via Internet. L'esempio del Sistema di Sorveglianza Nazionale delle Malattie Sessualmente Trasmesse. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(05):3-7.
- Giusa A, Bellini V, Mammoliti F, Russo G, Sperduto ML, Sutura MC, Cisbani E, Garibaldi F, Urciuoli GM, Capogni M, Cates GD, de Jager K, Wojtsekhowski BB. Nucleon form factor studies at Jlab. *Applied radiation and isotopes* 2011;69(8):1125-7.
- Giusti A, Pesce A, Perra A. Uno studio CAP (conoscenze, atteggiamenti e pratiche) sull'adesione allo screening del carcinoma della cervice uterina in un campione di donne della ASL 2 di Potenza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):iii-iv.
- Giustini M, Cedri C, Longo E. Invecchiare oggi: una sfida per il domani. Risultati del progetto europeo CHANGE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(03):3-7.
- Gomez Morales MA, Pozio E. Infection or rather allergy? [letter]. *Foodborne pathogens and disease* 2011;8(6):749.
- Gori L, Galluzzi P, Mascherini V, Gallo E, Lapi F, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Two contemporary cases of hepatitis associated with Teucrium Chamaedrys L. decoction use. Case reports and review of literature. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2011;109(6):521-6.
- Grande S, Palma A, Luciani AM, Rosi A, Guidoni L, Viti V. Glycosidic intermediates identified in 1H MR spectra of intact tumour cells may contribute to the clarification of aspects of glycosylation pathways. *NMR in biomedicine* 2011;24(1):68-79.
- Gravano S, Ivanenko YP, Maccioni G, Macellari V, Poppele RE, Lacquaniti F. A novel approach to mechanical foot stimulation during human locomotion under body weight support. *Human movement science* 2011;30(2):352-67.
- Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Caprioli A, Ivarsson S, Hedenström I, Luzzi I. Virulotyping of Salmonella enterica Serovar Napoli strains isolated in Italy from human and nonhuman sources. *Foodborne pathogens and disease* 2011;8(9):997-1003.

Greco C, Cacciatore G, Gulizia M, Martinelli L, Oliva F, Olivari Z, Seccareccia F, Temporelli PL, Urbinati S, Commissione ANMCO/IACPR-GICR. Criteri per la selezione dei pazienti da inviare ai centri di cardiologia riabilitativa (documento di consenso). *Giornale italiano di cardiologia* 2011;12(3):219-29.

Grieco P, Franco R, Bozzuto G, Toccaceli L, Sgambato A, Marra M, Zappavigna S, Migaldi M, Rossi G, Striano S, Marra L, Gallo L, Cittadini A, Botti G, Novellino E, Molinari A, Budillon A, Caraglia M. Urotensin II receptor predicts the clinical outcome of prostate cancer patients and is involved in the regulation of mobility of prostate adenocarcinoma cells. *Journal of cellular biochemistry* 2011;112(1):341-53.

Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, Dobyns WB, Hudson C, Johnson J, Tenconi R, Graham GE, Sousa AB, Heller R, Piccione M, Corsello G, Herman GE, Tartaglia M, Lin AE. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *American journal of medical genetics. Part A* 2011;155(4):706-16.

Guidi J, Fava GA, Picardi A, Porcelli P, Bellomo A, Grandi S, Grassi L, Pasquini P, Quartesan R, Rafanelli C, Rigatelli M, Sonino N. Subtyping depression in the medically ill by cluster analysis. *Journal of affective disorders* 2011;132(3):383-8.

Guidoni L, Ricci Vitiani L, Di Martino S, Grande S, Luciani AM, Palma A, Viti V, Rosi A. A 1H MRS study on neurospheres of cancer stem cells from human glioblastoma multiforme shows the presence of markers of both glial and neuronal morphology [proceedings]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2011;19:3146.

Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International journal of antimicrobial agents* 2011;37(2):110-7.

Haverkate M, D'Ancona F, Johansen K, van der Velden K, Giesecke J, Lopalco P. Assessing vaccination coverage in the European Union: is it still a challenge? *Expert review of vaccines* 2011;10(8):1195-205.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, Manfré L. Inclusive measurements of inelastic electron and positron scattering from unpolarized hydrogen and deuterium targets. *Journal of high energy physics* 2011;126.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Frullani S, Manfré L. Multidimensional study of hadronization in nuclei. *European physical journal A* 2011;47(9):113.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Garibaldi F, Manfré L. Measurement of azimuthal asymmetries associated with deeply virtual Compton scattering on a longitudinally polarized deuterium target. *Nuclear physics B* 2011;842:265-98.

HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Garibaldi F, Manfré L. Ratios of helicity amplitudes for exclusive  $\gamma^*0$  electroproduction. *European physical journal A* 2011;71:1609.

Hodzic S, Hukic M, Franciosa G, Aureli P. The pathogenic potential of different pulsed-field gel electrophoresis types of *Listeria monocytogenes* strains isolated from food in northeast Bosnia and Herzegovina. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2011;11(9):1279-82.

Howell O, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011;134(Pt 9):2755-71.

Iacobini C, Menini S, Ricci C, Fantauzzi BC, Scipioni A, Salvi L, Cordone S, Delucchi F, Serino M, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: a major scavenging role for galectin-3 in liver. *Journal of hepatology* 2011;54(5):975-83.

- Iavarone I, Pirastu R, Comba P. Conclusione del programma strategico nazionale "Ambiente e Salute". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(06):11-5.
- Imperi F, Antunes LCS, Blom J, Villa L, Iacono M, Visca P, Carattoli A. The genomics of *Acinetobacter baumannii*: insights into genome plasticity, antimicrobial resistance and pathogenicity. *IUBMB Life* 2011;63(12):1068-74.
- Imperi M, Gherardi G, Berardi A, Baldassarri L, Pataracchia M, Dicuonzo G, Orefici G, Creti R. Invasive neonatal GBS infections from an area-based surveillance study in Italy. *Clinical microbiology and infection* 2011;17(12):1834-9.
- Isella L, Romano MT, Barrat A, Cattuto C, Colizza V, Wouter VdB, Gesualdo F, Pandolfi E, Ravà L, Rizzo C, Tozzi AE. Close encounters in a pediatric ward: measuring face-to-face proximity and mixing patterns with wearable sensors. *Plos One* 2011;6(2):e17144.
- Ishiwatari T, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Corradi G, Curceanu C, d'Uffizi A, Fiorini C, Frizzi T, Ghio F, Girolami B, Guaraldo C, Hayano RS, Iliescu M, Iwasaki M, Kienle P, Levi Sandri P, Longoni A, Lucherini V, Marton J, Okada S, Pietreanu D, Ponta T, Rizzo A, Romero Vidal A, Scordo A, Shi H, Sirghi DL, Sirghi F, Tatsuno H, Tudorache A, Tudorache V, Vasquez Doce O, Widmann E, Zmeskal J. Precision spectroscopy of light kaonic atom X-rays in the SIDDHARTA experiment [proceedings]. *AIP Conference Proceedings* 2011;1322:468-71.
- Ivanenko YP, Sylos Labini F, Cappellini G, Macellari V, McIntyre J, Lacquaniti F. Gait transitions in simulated reduced gravity. *Journal of applied physiology* 2011;110(3):781-8.
- Jandolo B, Lagorio S. Uso del telefono cellulare e tumori cerebrali. *Bollettino SNO* 2011;(4):12-3.
- Johnson TJ, Shepard SM, Rivet B, Danzeisen JL, Carattoli A. Comparative genomics and phylogeny of the Inc11 plasmids: a common plasmid type among porcine enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Plasmid* 2011;66(3):144-51.
- Joya X, Friguls B, Simò M, Civit E, de La Torre R, Palomeque A, Vall Combelles O, Pichini S, Algar OG. Acute heroin intoxication in a baby chronically exposed to cocaine and heroin: a case report. *Journal of medical case reports* 2011;5(1):288.
- Khoury C, Bianchi R, Massa AA, Severini F, Di Luca M, Toma L. A noteworthy record of *Ornithodoros (Alectorobius) coniceps* (Ixodida: Argasidae) from Central Italy. *Experimental and applied acarology* 2011;54(2):205-9.
- Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, Stefanoff P, Nunes B, Pitigoi D, Larrauri A, Daviaud I, Horvath JK, O'Donnell J, Seyler T, Paradowska-Stankiewicz IA, Pechirra P, Ivanciuc AE, Jeménez-Jorge S, Savulescu C, Ciancio BC, Moren A. I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *Plos One* 2011;6(11):e27622.
- Kleppe M, Soulier J, Asnafi V, Mentens N, Hornakova T, Knoops L, Constantinescu SN, Sigaux F, Meijerink JP, Vandenberghe P, Tartaglia M, Foa R, Macintyre E, Haferlach T, Cools J. PTPN2 negatively regulates oncogenic JAK1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117(26):7090-8.
- Knellwolf AL, Bauzon S, Della Casa Alberighi O, Lutsar I, Bácsy E, Alfarez D, Panei P. Framework conditions facilitating paediatric clinical research. *Italian journal of pediatrics* 2011;37:12.
- Knutsson R, Van Rotterdam BJ, Fach P, De Medici D, Fricker M, Lofstrom C, Agren J, Segerman B, Gunnar A, Wielinga PR, Fenicia L, Skiby J, Schultz AC, Ehling Shultz M. Accidental and deliberate microbiological contamination in the feed and food chains - How biotraceability can improve response to bioterrorism. *International journal of food microbiology* 2011;145(1):S123-S128.

Kraft M, Cirstea IC, Voss KA, Thomas T, Gohering I, Sheik BN, Gordon L, Scott H, Smyth GK, Ahmadian MR, Trautman U, Zenker M, Tartaglia M, Ekici A, Reis A, Dörr HG, Rauch A, Thiel CT. Disruption of the histone acetyltransferase MYST4 leads to Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. *Journal of clinical investigation* 2011;121(9):3479-91.

Kuznetsov V, Polyakov MV, Bellini V, Boiko T, Chebotaryov S, Dho H-S, et al, Ghio F. Evidence for a narrow N\*(1685) resonance in quasifree Compton scattering on the neutron. *Physical review C* 2011;83(2):022201.

La Rosa G, Iaconelli M, Pourshaban M, Luca E, Valentini P, Sica S, Manzara S, Delogu G, Muscillo M. Molecular characterization of adenovirus from clinical samples through the analysis of the hexon and fiber genes. *Journal of general virology* 2011;92(Pt 2):412-20.

La Rosa G, Muscillo M, Spuri Vennarucci V, Garbuglia AR, La Scala P, Capobianchi MR. Hepatitis E virus in Italy: molecular analysis of travel-related and autochthonous cases. *Journal of general virology* 2011;92(Pt 7):1617-26.

Lagorio S, Appelgren EC, Meduri C. Tumori cerebrali e uso del telefono cellulare: risultati dello studio internazionale "Interphone". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(02):11-3.

Lagorio S, Marino C. Uso del telefono cellulare e tumori intracranici: nessuna associazione nello studio di coorte danese con follow-up aggiornato al 2007. *Energia ambiente e innovazione* 2011;(6):26-9.

Lagorio S, Vecchia P. Alcune considerazioni sullo studio Interphone e sulla sua indipendenza scientifica [letter]. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(1):3-5.

Lagorio S, Vecchia P. Una Corte italiana riconosce l'origine professionale di un neurinoma del trigemino in un utilizzatore di telefoni mobili: un esempio concreto dei complessi rapporti tra scienza e diritto. *Medicina del lavoro* 2011;102(2):144-62.

Lagorio S. C'è un legame tra campi a radiofrequenza e tumori? *Ecoscienza* 2011;(5-6):16-7.

Lagorio S. Nuovi risultati dalla coorte danese di titolari di contratti di telefonia mobile. *Ecoscienza* 2011;(5-6):18-9.

Lahvis GP, Alleva E, Scattoni ML. Translating mouse vocalizations: prosody and frequency modulation. *Genes brain and behavior* 2011;10(1):4-16.

Lalle M, Camerini S, Cecchetti S, Fantauzzi BC, Crescenzi M, Pozio E. Giardia Duodenalis 14-3-3 protein is polyglycylated by a tubulin tyrosin ligase-like member and deglycylated by two metalloproteases. *Journal of biological chemistry* 2011;286(6):4471-84.

Lalle M, Currà C, Ciccarone F, Pace T, Cecchetti S, Fantozzi L, Ay B, Braun Breton C, Ponzi M. Dematin, a component of the erythrocyte membrane-skeleton, is internalized by the malaria parasite and associates with Plasmodium 14-3-3. *Journal of biological chemistry* 2011;286(2):1227-36.

Larjavaara S, Schüz J, Swerdlow A, Feychting M, Johansen C, Lagorio S, et al. Location of gliomas in relation to mobile telephone use: a case-case and case-specular analysis. *American journal of epidemiology* 2011;174(1):2-11.

Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, Middeldorp JM, Neuropromise EBV Working Group. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue - report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain* 2011;134(Pt 9):2772-86.

Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, Cordeddu V, Williams BJ, Dentici ML, Caputo V, Venanzi S, Bonaguro M, Kavamura I, Faienza MF, Pilotta A, Stanzial F, Faravelli F, Gabrielli O, Marino B, Neri G, Cirillo Silengo M, Ferrero GB, Torrente I, Selicorni A, Mazzanti L, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. SOS1 mutations in Noonan syndrome:

molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Human mutation* 2011;32(7):760-72.

Lewis MG, DaFonseca S, Chomont N, Palamara AT, Tardugno M, Mai A, Collins M, Wagner WL, Yalley-Ogunro J, Greenhouse J, Chirullo B, Norelli S, Garaci E, Savarino A. Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension. *AIDS* 2011;25(11):1347-56.

Linaro D, Storace M, Mattia M. Inferring network dynamics and neuron properties from population recordings. *Frontiers in computational neuroscience* 2011;5:43.

Lista P, Condello M, Arancia G, Meschini S. Principali meccanismi cellulari di farmacoresistenza tumorale. *Biologi italiani* 2011;41(4):45-8.

Lista P, Straface E, Brunelleschi S, Franconi F, Malorni V. On the role of autophagy in human diseases: a gender perspective. *Journal of cellular and molecular medicine* 2011;15(7):1443-57.

Liuzzo G, Ciervo A, Niccoli G, Mancini F, Fusco B, Montone RA, Pazzano V, Pedicino D, Galiffa VA, Graziani F, Biasucci LM, Mongiardo R, Cassone A, Crea F. Chlamydia pneumoniae in coronary atherosclerotic plaques and coronary instability [letter]. *International journal of cardiology* 2011;147(1):176-8.

Lo Presti A, Cammarota R, Apostoli P, Cella E, Fiorentini S, Babakir-Mina M, Ciotti M, Ciccozzi M. Genetic variability and circulation pattern of human metapneumovirus isolated in Italy over five epidemic seasons. *New microbiologica* 2011;34(4):337-44.

Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci Vitiani L, Gulotta G, Dieli F, De Maria MR, Stassi G. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology* 2011;140(1):297-309.

Lonati D, Locatelli C, Fenicia L, Anniballi F, Landri PA, Giampreti A, Petrolini VM, Vecchio S, Manzo L. Fatal course of foodborne botulism in an eight-month old infant. *Pediatric reports* 2011;3:e31.

Lorenzetti S, Altieri I, Arabi S, Balduzzi D, Bechi N, Cordelli E, Galli C, Letta F, Modena SC, Narciso L, Pacchierotti F, Villani P, Galli A, Lazzari G, Luciano AM, Paulesu L, Spanò M, Mantovani A. Innovative non-animal testing strategies for reproductive toxicology: the contribution of Italian partners within the EU project ReProTect. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):429-44.

Lorenzi S, Mattei F, Sistigu A, Bracci L, Spadaro F, Sanchez M, Spada M, Belardelli F, Gabriele L, Schiavoni G. Type I IFNs control antigen retention and survival of CD8a+dendritic cells after uptake of tumor apoptotic cells leading to cross-priming. *Journal of immunology* 2011.

Lucarelli C. Training autogeno, tecnica antistress. La procedura originale e la riduzione verbale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;11(24):14-7.

Lucentini L. The transposition of the Drinking water directive in Kosovo. *European magazine* 2011;4(4):15-6.

Lyons DM, Macri S. Resilience and adaptive aspects of stress in neurobehavioral development [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2011;35(7):1451.

Maccioni E, Alcaro S, Cirilli R, Vigo S, Cardia MC, Sanna ML, Meleddu R, Yanez M, Costa G, Casu L, Matyus P, Distinto S. 3-acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles: a new scaffold for the selective inhibition of monoamine oxidase B. *Journal of medicinal chemistry* 2011;54(18):6394-8.

Macri S, Zoratto F, Laviola G. Early-stress regulates resilience, vulnerability and experimental validity in laboratory rodents through mother-offspring hormonal transfer. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2011;35(7):1534-43.

- Madeddu G, Rezza G, Fois AG, Naitana AGV, Piredda G, Pirina P, Mura MS. Acute respiratory distress syndrome due to influenza virus A/H1N1v in a patient with HIV/HCV co-infection. *International journal of STD and AIDS* 2011;22(4):234-5.
- Madeddu R, Forte G, Bocca B, Tolu P, Sotgiu MA, Sotgiu G, Marchal JA, Sotgiu S, Montella A. Heavy metals and multiple sclerosis in Sardinian population (Italy). *Analytical letters* 2011;44(9):1699-712.
- Madeddu R, Solinas G, Forte G, Bocca B, Asara Y, Tolu P, Delogu LG, Muresu E, Montella A, Castiglia P. Diet and nutrients are contributing factors that influence blood cadmium levels. *Nutrition research* 2011;31(9):691-7.
- Maggi L, Scianni M, Branchi I, D'Andrea I, Lauro C, Limatola C. CX(3)CR1 deficiency alters hippocampal-dependent plasticity phenomena blunting the effects of enriched environment. *Frontiers in cellular neuroscience* 2011;5:22.
- Malace SP, Paolone M, Strauch S, Albayrak I, Arrington J, Berman BL, et al, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F. Precise extraction of the induced polarization in the  $4\text{He}(e,e'p)3\text{H}$  reaction. *Physical review letters* 2011;106(5):052501.
- Malchiodi Albedi F, Paradisi S, Matteucci A, Frank C, Diociaiuti M. Amyloid oligomer neurotoxicity, calcium dysregulation and lipid rafts. *International journal of Alzheimer's disease* 2011;2011:906964.
- Malorni V, Barbati C, Straface E, Campesi I, Franconi F, Bettoni M, Vella S. IV Seminario nazionale farmaci e donne. Salute e medicina in una prospettiva di genere. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 gennaio 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(04):12-5.
- Malorni V, Vona R. Cell metabolism as therapeutic target in human disease [editorial]. *Current pharmaceutical design* 2011;17(35):3836-7.
- Mammoliti F, Bellini V, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Giusa A, de Jager K, Russo G, Sperduto ML, Suter CM, Urciuoli GM. A RICH detector for hadron identification at JLab. *Applied radiation and isotopes* 2011;69(8):1118-20.
- Mancardi GL, Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, Popoli P, Rossi P, Savettieri G, Tola MR, Comi G, Pozzilli C, Bertolotto A, Marrosu MG, Grimaldi LME, Laroni A, Vanacore N, Covezzoli A, De Rosa M, Piccinni C, Montanaro N, Periotto L, Iommelli R, Tomino C, Provinciali L. Three years of experience: the Italian registry and safety data update. *Neurological sciences* 2011;31(3 Suppl):295-7.
- Mancinelli R, Barlocchi E, Palminiello S, Saso L. Oxidative stress and brain diseases: biomarkers and analytical methodologies. *Indian journal of biotechnology* 2011;10(4):395-403.
- Mancinelli R. Salute del bambino ed esposizione alcolica. *Medico e bambino* 2011;30(9):565-70.
- Mangino G, Percario ZA, Fiorucci G, Vaccari G, Acconcia F, Carabelli C, Leone S, Noto A, Horenkamp FA, Manrique S, Romeo G, Polticelli F, Affabris E. HIV-1 Nef induces proinflammatory state in macrophages through its acidic cluster domain: involvement of TNF alpha receptor associated factor 2. *Plos One* 2011;6(8):e22982.
- Marascio N, Matera G, Lamberti AG, Quirino A, Giancotti A, Barreca GS, Giraldo C, Geremicca W, Leone RA, De Rosa M, Vasapollo I, Caroleo B, Guadagnino V, Ciccaglione AR, Liberto MC, Focà A. Incremento della prevalenza di infezione da virus dell'epatite C di genotipo 4 in Calabria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(04):i-ii.
- Marcello I, Giordano F, Costamagna FM. Information gathering for CLP classification. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):132-9.
- Marchei E, Escuder D, Pallas CR, García-Algar O, Gómez A, Friguls B, Pellegrini M, Pichini S. Simultaneous analysis of frequently used licit and illicit psychoactive drugs in breast milk by liquid



- chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2011;55(2):309-16.
- Marchei E, Pellegrini M, Rotolo MC, Palmi I, Algar OG, Escuder D, Pallas CR, Pichini S, Pacifici R. Determinazione di sostanze farmacologicamente attive lecite e illecite nel latte materno mediante cromatografia liquida - spettrometria di massa tandem. *Biochimica clinica* 2011;35(4):285-94.
- Marco EM, Adriani W, Ruocco LA, Canese R, Sadile AG, Laviola G. Neurobehavioral adaptations to methylphenidate: the issue of early adolescent exposure. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2011;35(8):1722-39.
- Marco EM, Macri S, Laviola G. Critical age windows for neurodevelopmental psychiatric disorders: evidence from animal models. *Neurotoxicity research* 2011;19(2):286-307.
- Marco EM, Rapino C, Caprioli A, Borsini F, Maccarrone M, Laviola G. Social encounter with a novel partner in adolescent rats: activation of the central endocannabinoid system. *Behavioural brain research* 2011;220(1):140-5.
- Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, Luminari S, Ferretti S, Johannesen TB, Sankila R, Karjalainen-Lindsberg M, Simonetti A, Martos-Jiménez C, Raphael M, Giraldo P, Sant M. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica* 2011;96(5):720-8.
- Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood* 2011;117(6):1792-8.
- Marelli G, Unfer V, Stringaro A, Colone M, Carlomagno G, Candiani M. Myo-inositolo e spermatogenesi: presupposti sperimentali all'utilizzo clinico nella oligoastenoteratospermia. *Phytogyn* 2011;2(4):213-8.
- Mareri M, Filippetti M, Ghirardini A, Vespasiano F, Di Ciaccio P, Nanni Costa A. The EURO CET Network: support for coding, vigilance and surveillance. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2011;38(6):352-6.
- Marinaccio A, Belli S, Binazzi A, Scarselli A, Massari S, Bruni A, Conversano M, Crosignani P, Zona A, Minerba A, Comba P. Residential proximity to industrial sites in the area of Taranto (Southern Italy). A case-control cancer incidence study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):192-9.
- Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni V, Franconi F. Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Molecular aspects of medicine* 2011;32(1):1-70.
- Marrale M, Longo A, Brai M, Barbon A, Brustolon M, Fattibene P. Pulsed EPR analysis of tooth enamel samples exposed to UV and  $\gamma$ -radiations. *Radiation measurements* 2011;46(9):789-92.
- Marsili D, De Castro P, ed. NECOBELAC project. Newsletter April 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(01):1-2.
- Marsili D, De Castro P, ed. NECOBELAC project. Newsletter July-August 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(04):1-2.
- Marsili D, De Castro P, ed. NECOBELAC project. Newsletter June 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(03):1-2.
- Marsili D, De Castro P, ed. NECOBELAC project. Newsletter May 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(02):1-2.
- Marsili D, De Castro P, ed. NECOBELAC project. Newsletter September 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(05):1-2.

- Marsili D, De Castro P. NECOBELAC project. Newsletter November-December 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(07):1-2.
- Marsili D, De Castro P. NECOBELAC project. Newsletter October 2011. *NECOBELAC news* 2011;1(06):1-3.
- Martínez-Sánchez JM, Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Fernández E, Manzari M, La Vecchia C. Exposure to secondhand smoke in Italian non-smokers 5 years after the Italian smoking ban. *European journal of public health* 2011.
- Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, Orefici G, Veneselli E, Rizzo R, Italian Tourette Syndrome Study Group. The relationship between Group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Developmental medicine and child neurology* 2011;53(10):951-7.
- Martire A, Tebano MT, Chiodi V, Ferreira SG, Cunha RA, Köfalvi A, Popoli P. Pre-synaptic adenosine A2A receptors control cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of striatal glutamatergic neurotransmission. *Journal of neurochemistry* 2011;116(2):273-80.
- Martuzzi M, Mitis F, Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Musmeci L, Zona A, Conti S, Bianchi F, Forastiere F, Comba P. Valutazioni globali del carico di mortalità nei siti di interesse nazionale per le bonifiche. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):153-62.
- Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L, Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet journal of rare diseases* 2011;6:11.
- Massella M, Ivanovic J, Bellagamba R, De Vita R, Fracasso L, Tozzi V, Fragola V, Rizzica M, Narciso P. Cost of surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy. *Patient preference and adherence* 2011;2011(5):223-8.
- Matarrese P, Colasanti T, Ascione B, Margutti P, Franconi F, Alessandri C, Conti F, Riccieri V, Rosano G, Ortona E, Malorni V. Gender disparity in susceptibility to oxidative stress and apoptosis induced by autoantibodies specific to RLIP76 in vascular cells. *Antioxidants & redox signaling* 2011;15(11):2825-36.
- Matarrese P, Nencioni L, Checconi P, Ciarlo L, Gambardella L, Ascione B, Sgarbanti R, Garaci E, Malorni V, Palamara AT. Pepstatin A alters host cell autophagic machinery and leads to a decrease in influenza A virus production. *Journal of cellular physiology* 2011;226(12):3368-77.
- Mattei V, Matarrese P, Garofalo T, Tinari A, Gambardella L, Ciarlo L, Manganelli V, Misasi R, Malorni V, Sorice M. Recruitment of cellular prion protein to mitochondrial raft-like microdomains contributes to apoptosis execution. *Molecular biology of the cell* 2011;22(24):4842-53.
- Matteucci A, Cammarota R, Paradisi S, Varano M, Balduzzi M, Leo L, Bellenchi G, De Nuccio C, Carnovale Scalzo G, Scoria G, Frank C, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Visentin S, Malchiodi Albedi F. Curcumin protects against NMDA-induced toxicity: a possible role for NR2A subunit. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52(2):1070-7.
- Mattiello T, Guerriero R, Lotti LV, Trifirò E, Felli MP, Barbulo A, Pucci B, Gazzaniga P, Gaudio C, Frati L, Pulcinelli FM. Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting. *Journal of the American college of cardiology* 2011;58(7):752-61.
- Maugeri-Saccà M, De Maria R. Translating basic research in cancer patient care. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):64-71.
- Mazzei F, Guarrera S, Allione A, Simonelli V, Narciso L, Barone F, Minoprio A, Ricceri F, Funaro A, D'Errico MR, Vogel U, Matullo G, Dogliotti E. 8-Oxoguanine DNA-glycosylase repair activity and

expression: a comparison between cryopreserved isolated lymphocytes and EBV-derived lymphoblastoid cell lines. *Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2011;718(1-2):62-7.

McKillop J, Petrini C. Communicating with people with dementia. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):333-6.

Mecarelli O, Pro S, Randi F, Dispenza S, Correnti A, Pulitano P, Vicenzini E, Vanacore N, Toni D. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovascular diseases* 2011;31(2):191-8.

Mechelli R, Anderson J, Vittori D, Coarelli G, Annibali V, Cannoni S, Aloisi F, Salvetti M, James Judith A, Ristori G. Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 B-cell epitopes in multiple sclerosis twins. *Multiple sclerosis* 2011;17(11):1290-4.

Meloni A, Floridia M, Alberico S, Tamburrini E, Pinnetti C, Bucceri A, Masuelli G, Viganò A, Liuzzi G, Degli Antoni A, Guaraldi G, Spinillo A, Marocco R, Dalzero S, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Glucose plasma levels and pregnancy outcomes in women with HIV. *HIV clinical trials* 2011;12(6):299-312.

Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, Lisheng L, Experts of the WHO Consultation for Revision of WHO Definition of Myocardial Infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *International journal of epidemiology* 2011;40(1):139-46.

Menegozzo S, Comba P, Ferrante D, De Santis M, Gorini G, Izzo F, Magnani C, Pirastu R, Simonetti A, Tunesi S, Menegozzo M. Mortality study in an asbestos cement factory in Naples, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):296-304.

Menichini E, Abate V, Attias L, De Luca S, di Domenico A, Fochi I, Forte G, Iacovella N, Iamiceli AL, Izzo P, Merli F, Bocca B. Artificial-turf playing fields: contents of metals, PAHs, PCBs, PCDDs and PCDFs, inhalation exposure to PAHs and related preliminary risk assessment. *Science of the total environment* 2011;409(23):4950-7.

Meriardi G, Bardasi L, Fontana MC, Spaggiari B, Maioli G, Conedera G, Vio D, Londero M, Marucci G, Ludovisi A, Pozio E, Capelli G. First reports of *Trichinella pseudospiralis* in wild boars (*Sus scrofa*) of Italy. *Veterinary parasitology* 2011;178(3-4):370-3.

Meschini S, Condello M, Lista P, Arancia G. Autophagy: molecular mechanisms and their implications for anticancer therapies. *Current cancer drug targets* 2011;11(3):357-79.

Micale N, Cinellu MA, Maiore L, Sannella AR, Severini C, Schirmeister T, Gabbiani C, Messori L. Selected gold compounds cause pronounced inhibition of Falcipain 2 and effectively block *P. falciparum* growth *in vitro*. *Journal of inorganic biochemistry* 2011;105(12):1576-9.

Micheletti F, Moretti U, Tridente G, Zanoni G. Consultancy and surveillance of post-immunization adverse events in the Veneto region of Italy for 1992-2008. *Human vaccines* 2011;7(1 Suppl):234-9.

Migliaccio G, Masiello F, Tirelli V, Sanchez M, Varricchio L, Whitsett C, Migliaccio AR. Under HEMA conditions, self-replication of human erythroblasts is limited by autophagic death. *Blood cells molecules and diseases* 2011;47(3):182-97.

Miller MA, Blanchette R, Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Divergent rifamycin susceptibilities of *Clostridium difficile* strains in Canada and Italy and predictive accuracy of rifampin Etest for rifamycin resistance. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(12):4319-21.

Miller MA, Blanchette R, Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Divergent rifamycin susceptibility of *Clostridium difficile* strains in Canada and Italy and predictive accuracy of rifampin estest for rifamycin resistance. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(12):4319-21.

- Minardi V, Campostrini S, Carrozzi G, Minelli G, Salmaso S. Social determinants effects from the Italian risk factor surveillance system PASSI. *International journal of public health* 2011;56(4):359-66.
- Minardi V, Ferrante G, Possenti V, Quarchioni E, Lombardo F, Maggini M, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. I numeri di PASSI. Anche i dati di sorveglianza confermano: il diabete è associato allo svantaggio economico-sociale. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(1):59.
- Minghetti L, Suppiej A, Greco A, Franzoi M, Pascoli I, Zanardo V. Oxidative stress in twin neonates is influenced by birth weight and weight discordance. *Clinical biochemistry* 2011;44(8-9):654-8.
- Miniero R, Brambilla G, Chiaravalle E, Mangiacotti M, Brizzi G, Ingelido AM, Abate V, Cascone V, Ferri F, Iacovella N, di Domenico A. Chemometric data analysis application to *Sparus aurata* samples from two offshore farming plants along the Apulian (Italy) coastline. *Chemosphere* 2011;85(3):465-72.
- Miniero R, Guandalini E, Dellatte E, Iacovella N, Abate V, De Luca S, Iamiceli AL, di Domenico A, De Felip E. Persistent organic pollutants (POPs) in fish collected from the urban tract of the river Tiber in Rome (Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):310-5.
- Mirabella F, Capocaccia R, Annunziata MA, Romito F, Cormio C, Mattioli V, Barberio D, De Falco F, Abate V, Muzzatti B, Giovannini L, Picardi A. Valutazione della condizione di salute psicofisica in quattro gruppi tipologici di soggetti sopravvissuti al cancro, distinti per caratteristiche socio-demografiche, cliniche e stili reattivi. *Medicina psicosomatica* 2011;56(3-4):57-66.
- Mirra M. La gestione digitale dei dati sanitari nell'ambito delle sperimentazioni cliniche: prospettive e tutele. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(11):7-9.
- Morciano C, Agresta L, Taruscio D. Il Centro Nazionale Malattie Rare e le linee guida per la pratica clinica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(06):7-9.
- Morelli S, Grigioni M, Ferrarin M, Boschetto A, Brocco MB, Maccioni G, Giansanti D. A monitoring tool of workers' activity at Video Display Terminals for investigating VDT-related risk of musculoskeletal disorders. *Computer methods and programs in biomedicine* 2011.
- Moreno A, Di Trani L, Faccini S, Vaccari G, Nigrelli D, Boniotti BM, Falcone E, Boni A, Chiapponi C, Sozzi E, Cordioli P. Novel H1N2 swine influenza reassortant strain in pigs derived from the pandemic H1N1/2009 virus. *Veterinary microbiology* 2011;149(3-4):472-7.
- Morini L, Falcón M, Pichini S, García-Algar O, Danesino P, Groppi A, Luna A. Ethyl-glucuronide and ethyl-sulfate in placental and fetal tissues by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Analytical biochemistry* 2011;418(1):30-6.
- Morlino M, Calento A, Schiavone V, Santone G, Picardi A, De Girolamo G, PROGRES-Acute Group. Use of psychiatric inpatient services by heavy users: findings from a national survey in Italy. *European psychiatry* 2011;26(4):252-9.
- Moro PA, Flacco V, Cassetti F, Clementi V, Colombo ML, Chiesa GM, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Hypovolemic shock due to severe gastrointestinal bleeding in a child taking an herbal syrup. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):278-83.
- Morrone A, Pitidis A, Pajno MC, Dassoni F, Latini O, Barnabas GA, Padovese V. Epidemiological and geographical aspects of leishmaniasis in Tigray, northern Ethiopia: a retrospective analysis of medical records, 2005-2008. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2011;105(5):273-80.
- Motta M, Tatti M, Martinelli S, Camerini S, Scarpa S, Crescenzi M, Tartaglia M, Salvioli R. Efficient one-step chromatographic purification and functional characterization of recombinant human Saposin C. *Protein expression and purification* 2011;78(2):209-15.

- Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *FEBS letters* 2011;332(6032):970-4.
- Multari G, Gallo FR, Fiorentini C. Dal veleno dello scorpione cubano *Rophalurus Junceus*: un prodotto presentato come antitumorale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;11(24):3-6.
- Murrell KD, Pozio E. Worldwide occurrence and impact of human trichinellosis, 1986-2009. *Emerging infectious diseases* 2011;17(12):2194-202.
- Musicco M, Azzaro Pulvirenti R, Gainotti S, Petrini C, Riccio C, Silvestrini B. A study of the Healthy Growth Charter in socially disadvantaged children. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):417-23.
- Mustazza C, Bastanzio G. Development of nociceptin receptor (NOP) agonists and antagonists. *Medicinal research reviews* 2011;31(4):605-48.
- Musumeci M, Bucolo C, Drago F, Musumeci S. Acidic mammalian chitinase (AMCase): a new target for ocular diseases. *Drugs of the future* 2011;36(2):141-8.
- Musumeci M, Maccari S, Corritore E, Stati T, Marano G, Catalano L. Signaling pathway-focused gene expression profiling in pressure overloaded hearts. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):290-5.
- Musumeci M, Maccari S, Sestili P, Signore M, Molinari P, Ambrosio C, Stati T, Colledge WH, Grace AA, Catalano L, Marano G. Propranolol enhances cell cycle-related gene expression in pressure overloaded hearts. *British journal of pharmacology* 2011;164(8):1917-28.
- Muto V, Stellacci E, Lamberti AG, Perrotti E, Carrabba A, Matera G, Sgarbanti M, Battistini A, Liberto MC, Focà A. Human papillomavirus type 16 E5 protein induces interferon-beta expression through interferon regulatory factor-1 in human keratinocytes. *Journal of virology* 2011;85(10):5070-80.
- Nanni Costa A, De Cillia C, Di Ciaccio P, Rizzato L, Venettoni S. Solid organ transplantation: the Italian experience in the international context. *Transplantation* 2011;43(6):2446-7.
- Nanni N, Fiselier K, Grob K, Di Pasquale M, Fabrizi L, Aureli P, Coni E. Contamination of vegetable oils marketed in Italy by phthalic acid esters. *Food control* 2011;22(2):209-14.
- Napoli C, Amagliani G, Arpesella M, Bonadonna L, Brandi G, Briancesco R, Capelli G, Di Onofrio V, Fantuzzi G, Frangella C, Gallè F, Leoni E, Liguori G, Mammina C, Manzoli L, Pasquarella C, Privitera G, Spica VR, Gruppo di lavoro SItI -Scienze Motorie per la Salute (GSMS). Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per acque costiere ed acque dolci: traduzione a cura del gruppo di lavoro SItI - Scienze motorie per la salute. *Igiene e sanità pubblica* 2011;67(3):351-64.
- Napolitani F, Rossi AM. The Italian health institute takes part in the Science Picnic. *European science editing* 2011;37(3):86-7.
- Nardo G, Favaro E, Curtarello M, Moserle L, Zulato E, Persano L, Rossi E, Esposito G, Crescenzi M, Casanovas O, Sattler U, Mueller-Klieser W, Biesalski B, Thews O, Canese R, Iorio E, Zanovello P, Amadori A, Indraccolo S. Glycolytic phenotype and AMP kinase modify the pathologic response of tumor xenografts to VEGF neutralization. *Cancer research* 2011;71(12):4214-25.
- Nardoni S, Angelici MC, Mugnaini L, Mancianti F. Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in *Myocastor coypus* in a protected Italian wetland. *Parasites & vectors* 2011;4:240.
- Negri DRM, Michelini Z, Bona R, Blasi M, Filati P, Leone P, Rossi A, Franco M, Cara A. Integrase defective lentiviral vector-based vaccine: a new vector for induction of T cell immunity. *Expert opinion on biological therapy* 2011;11(6):739-50.

- Neri G, Guzzetta F, Pazzi L, Bignami R, Picardi A, de Girolamo G. How does the residential care system change? A longitudinal survey in a large region of Italy. *Community mental health journal* 2011;47(2):201-8.
- O'Flanagan D, Lévy-Bruhl D, Salmaso S. Are European immunisation programmes recession proof? [editorial]. *Eurosurveillance* 2011;16(17):19855.
- Omodei D, Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS letters* 2011;585(11):1537-42.
- Orsi GB, García Fernández A, Giordano A, Venditti C, Bencardino A, Gianfreda R, Falcone M, Carattoli A, Venditti M. Risk factors and clinical significance of ertapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients. *Journal of hospital infection* 2011;78(1):54-8.
- Ottaviani D, Leoni F, Rocchegiani E, Canonico C, Masini L, Pianetti A, Parlani C, Luzzi I, Caola I, Paternoster C, Carraturo A. Unusual case of necrotizing fasciitis caused by *Vibrio cholerae* O137. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(2):757-9.
- Pace G, Andreani P, Barile MC, Buffagni A, Erba S, Mancini L, Belfiore C. Macroinvertebrate assemblages at mesohabitat scale in small sized volcanic siliceous streams of Central Italy (Mediterranean Ecoregion). *Ecological indicators* 2011;11:688-96.
- Pagano L, Caira M, Nosari AM, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, Vianelli N, Garzia MG, Mancinelli M, Tosti ME, Tumbarello M, Aversa F, Rossi G, HEMA e-CHART Group, Italy. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011;96(9):1366-70.
- Palazzino G, Gallo FR, Multari G, Nicoletti M. Esploratori del mondo micromolecolare: scoprire, determinare, controllare le sostanze naturali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(02):3-6.
- Palma C, Spallek R, Piccaro G, Pardini M, Jonas F, Oehlmann W, Singh M, Cassone A. The *M. tuberculosis* phosphate-binding lipoproteins PstS1 and PstS3 induce Th1 and Th17 responses that are not associated with protection against *M. tuberculosis* infection. *Clinical and developmental immunology* 2011;2011:690328.
- Palmi I, Pichini S, Pacifici R. Il decreto attuativo della normativa sulla gestione delle mansioni a rischio: stato dell'arte. *EsaDia. Rivista di attualità diagnostiche* 2011;13(38):11-6.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S. 2008 VS 1988: Andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolare in Italia. *CardioLink scientific news* 2011;14(4 Suppl):2.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Vanuzzo D, Pilotto L, Giampaoli S. Livello di educazione e andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolari tra il 1998 e il 2008 nella popolazione adulta italiana. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(10):i-ii.
- Palmieri L, Donfrancesco C. Cuore. Trend della prevalenza delle malattie coronariche e cerebrovascolari nella popolazione adulta italiana. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, 2 Suppl):94-5.
- Palmieri L, Rielli R, Demattè L, Donfrancesco C, Ciccarelli P, De Sanctis Caiola P, Dima F, Lo Noce C, Brignoli O, Cuffari A, Giampaoli S. CUORE Project: implementation of the 10-year risk score. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* 2011;18(4):642-9.
- Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):44-8.
- Palombi L, Luhanga R, Galluzzo CM, Andreotti M, Liotta G, Ceffa S, Haswell J, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Limited risk of drug resistance after discontinuation of antiretroviral prophylaxis for the prevention of breastfeeding transmission of HIV. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2011;57(4):301-4.

- Palombi L, Nielsen-Saines K, Giuliano M, Marazzi MC. Easier said than done: World Health Organization recommendations for prevention of mother-to-child transmission of HIV: areas of concern [letter]. *AIDS research and human retroviruses* 2011;27(8):807-8.
- Panusa A, Regazzoni L, Aldini G, Orioli M, Giombini A, Minghetti P, Tranquilli C, Carini M. Urinary profile of methylprednisolone acetate metabolites in patients following intra-articular and intramuscular administration. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2011;400(1):255-67.
- Panusa A, Selmin F, Rossoni G, Carini M, Cilurzo F, Aldini G. Methylprednisolone-loaded PLGA microspheres: a new formulation for sustained release via intra-articular administration. A comparison study with methylprednisolone acetate in rats. *Journal of pharmaceutical sciences* 2011;100(11):4580-6.
- Paoletti A, Gallo E, Benemei S, Vietri M, Lapi F, Volpi R, Menniti Ippolito F, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Interaction between natural health products and oral anticoagulants: spontaneous reports in the italian surveillance system of natural health products. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM* 2011;2011:612150.
- Pascucci B, D'Errico MR, Parlanti E, Giovannini S, Dogliotti E. Role of nucleotide excision repair proteins in oxidative DNA damage repair: an updating. *Biochemistry* 2011;76(1):4-15.
- Pasetto R, Caranci N, Pirastu R. L'indice di deprivazione negli studi di piccola area su ambiente e salute. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):174-80.
- Pastorelli AA, Baldini M, Stacchini P, Baldini G, Morelli S, Sagratella E, Zaza S. Exposure to Cr, Cu and Zn: the case of fish products. *Rivista di scienza dell'alimentazione* 2011;40(1):51-8.
- Pastorelli AA, Baldini M, Stacchini P, Morelli S, Sagratella E, Zaza S. Integratori a base di alghe: studio sul livello di elementi inorganici. *L'integratore nutrizionale* 2011;14(2):9-14.
- Pastorelli AA, Baldini M, Stacchini P, Morelli S, Sagratella E, Zaza S. Stima dei livelli di presenza di piombo nel vino: studio pilota sulla produzione italiana. *Alimenti & bevande: igiene, sicurezza, controlli* 2011;13(4):1-5.
- Pastorelli AA, Morelli S, Baldini M, Stacchini P, Sagratella E, Zaza S. Valutazione dei livelli di presenza di cadmio in matrici alimentari: studio pilota a livello nazionale. *Rivista di scienza dell'alimentazione* 2011;40(3):33-8.
- Paulis D, Maras B, Schininà ME, Di Francesco L, Principe S, Galeno R, Abdel-Hag H, Cardone F, Florio T, Pocchiarri M, Mazzanti M. The pathological prion protein forms ionic conductance in lipid bilayer. *Neurochemistry international* 2011;59(2):168-74.
- Pellegrini M, Bossù E, Pacifici R, Pichini S. Simple and rapid analysis of methyl dibromo glutaronitrile in cosmetic products by gas chromatography mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2011;56(5):1112-6.
- Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, Rotolo MC, Pichini S. Advances in the analysis of non-allowed pharmacologically active substances in cosmetic products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2011;55(4):842-7.
- Perra A. Nota editoriale (su) Orientamenti, considerazioni e proposte delle aziende sanitarie della Sardegna sui centri epidemiologici aziendali (CEA). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(11):iv.
- Pesciaroli M, Aloisio F, Ammendola S, Tarantino M, Pistoia C, Petrucci P, Francia M, Battistoni A, Pasquali P. An attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strain lacking the ZnuABC transporter induces protection in a mouse intestinal model of *Salmonella* infection. *Vaccine* 2011;29(9):1783-90.

- Pesenti-Gritti P, Scaini S, D'Ippolito C, Fagnani C, Battaglia M. A genetically informed study of the covariation between the CBCL/6-18 DSM-oriented problem scales and the competence scales. *Behavior genetics* 2011;41(4):522-32.
- Petrella C, Agostini S, Calò G, De Nuccio C, Guerrini R, Calò G, Giaquinto A, De Nuccio C, Improta G, Broccardo M. Neuropeptide S inhibits stress-stimulated faecal output in the rat. *Pharmacological research* 2011;64(5):471-7.
- Petrini C, Bravo E, Napolitano M, Pricci F, Santoro F, Villa M. Le infrastrutture di ricerca europee: reti nazionali e internazionali, problemi di etica e ruolo dell'ISS. Prima parte. *Biologi italiani* 2011;41(9):57-9.
- Petrini C, Bravo E, Napolitano M, Pricci F, Santoro F, Villa M. Le infrastrutture di ricerca europee: reti nazionali e internazionali, problemi di etica e ruolo dell'ISS. Seconda parte. *Biologi italiani* 2011;41(10):70-4.
- Petrini C, Farisco M. Appunti di storia e di etica del consenso informato per la donazione di organi e tessuti da cadavere allo scopo di trapianto. *Pratica medica & aspetti legali* 2011;5(3):89-92.
- Petrini C, Farisco M. Informed consent for cord blood donation. A theoretical and empirical study. *Blood transfusion* 2011;9(3):292-300.
- Petrini C, Lombardini L, Pupella S, Nanni Costa A, Grazzini G. Collection, storage and allogeneic use of cord blood: informed consent form used by the Italian biobank network. *Biopreservation and biobanking* 2011;9(3):273-8.
- Petrini C, Olivieri A, Corbetta C, Cerone R, D'Agnolo G, Bompiani A. Storage and use of residual newborn screening dot blood samples in Italy [letter]. *Italian journal of pediatrics* 2011;37(1):25.
- Petrini C. Aspetti sociali dell'etica in sanità pubblica. *Biologi italiani* 2011;41(2):16-8.
- Petrini C. Banques de sang cordonal en Europe: législation et implications éthiques. *Revue générale de droit médical* 2011;(40):171-95.
- Petrini C. Ethical issues in videorecording patients lacking capacity to consent. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):247-52.
- Petrini C. Ethical issues with nondirected ("Good Samaritan") kidney donation for transplantation. *Transplantation proceedings* 2011;43(4):988-9.
- Petrini C. From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research. *Clinica terapeutica* 2011;162(1):51-9.
- Petrini C. Guidelines for genetic counselling for neurological diseases: ethical issues. *Minerva medica* 2011;102(2):149-59.
- Petrini C. Informed consent from cognitively impaired persons participating in research trials: comparative law observations. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):353-62.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo, luglio-ottobre 2010. *Biologi italiani* 2011;41(1):9-13.
- Petrini C. Pardon my asking: do we need eMinence-based bioethics? [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(03):243-4.
- Petrini C. Patients' and citizens' points of view. *Biopreservation and biobanking* 2011;9(2):169-74.
- Petrini C. Pitfalls and controversies in the Italian translation of the "Convention on Human Rights and Biomedicine". *Medico-legal journal* 2011;79(Pt 3):100-2.



- Petrini C. Problemi di etica nell'interruzione anticipata di sperimentazioni cliniche. *Biologi italiani* 2011;41(4):37-8.
- Petrini C. Risk assessment and management for medically complex potential living kidney donors: a few deontological criteria and ethical values. *Journal of transplantation* 2011;2011:307130.
- Petrini C. Spunti di etica per il triage in sanità pubblica. *Biologi italiani* 2011;41(3):38-41.
- Petrone L, Ammendolia MG, Cesolini A, Caimi S, Superti F, Colomba G, Di Bonito P. Recombinant HPV16 E7 assembled into particles induces an immune response and specific tumour protection administered without adjuvant in an animal model. *Journal of translational medicine* 2011;9:69.
- Petronelli A, Pelosi E, Santoro S, Saulle E, Cerio AM, Mariani G, Labbaye C, Testa U. CDDO-Im is a stimulator of megakaryocytic differentiation. *Leukemia research* 2011;35(4):534-44.
- Petrucci F, D'Ilio S, Gallinella B, Mosca A, Majorani C, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A. Uso dei prodotti cosmetici sbiancanti tra la popolazione immigrata di Roma: uno studio pilota. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(12):3-7.
- Picardi A, Fagnani C, Gigantesco A, Toccaceli V, Lega I, Stazi MA. Genetic influences on alexithymia and their relationship with depressive symptoms. *Journal of psychosomatic research* 2011;71(4):256-63.
- Piccaro G, Filippini P, Giannoni F, Scipione L, Tortorella S, De Vita D, Mellini P, Fattorini L. Activity of drugs against dormant Mycobacterium tuberculosis. *Journal of chemotherapy* 2011;23(3):175-8.
- Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Grazzini G. Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e di emocomponenti, anno 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):3-7.
- Pichierri P, Ammazalorso F, Bignami M, Franchitto A. The Werner syndrome protein: linking the replication checkpoint response to genome stability. *Aging* 2011;3(3):311-8.
- Pichierri P, Franchitto A. Understanding the molecular basis of common fragile sites instability: role of the proteins involved in the recovery of stalled replication forks. *Cell cycle* 2011;10(23):4039-46.
- Pierdominici M, Ortona E, Franconi F, Caprio M, Straface E, Malorni V. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system. *Current pharmaceutical design* 2011;17(11):1046-55.
- Pietrella D, Angiolella L, Vavala E, Rachini A, Mondello F, Ragno R, Bistoni F, Vecchiarelli A. Beneficial effect of Mentha suaveolens essential oil in the treatment of vaginal candidiasis assessed by real-time monitoring of infection. *BMC complementary and alternative medicine* 2011;11:18.
- Pinnetti C, Baroncelli S, Molinari A, Nardini G, Genovese O, Ricerca BM, Cavaliere AF, Guaraldi G, Degli Antoni A, Tamburrini E, Florida M. Common occurrence of anaemia at the end of pregnancy following exposure to zidovudine-free regimens. *Journal of infection* 2011;63(2):144-50.
- Pirastu R, Comba P. SENTIERI studia la mortalità di 5 milioni e mezzo di Italiani che risiedono nei Siti di interesse nazionale per le bonifiche. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 2):2-3.
- Pirastu R, Zona A, Ancona C, Bruno C, Fano V, Fazzo L, Iavarone I, Minichilli F, Mitis F, Pasetto R, Comba P. Risultati dell'analisi della mortalità nel Progetto SENTIERI. *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, Suppl 4):29-152.
- Pirillo MF, Recordon-Pinson P, Andreotti M, Mancini MG, Amici R, Giuliano M. Quantification of HIV-RNA from dried blood spots using the Siemens VERSANT® HIV-1 RNA (kPCR) assay. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(12):2823-6.
- Pirisinu L, Migliore S, Di Bari MA, Esposito E, Baron T, D'Agostino C, De Grossi L, Vaccari G, Agrimi U, Nonno R. Molecular discrimination of sheep bovine spongiform encephalopathy from Scrapie. *Emerging infectious diseases* 2011;17(4):695-8.

- Pisani G, Pupella S, Marino F, Gaggioli A, Sambri V, Rossini G, Wirz M, Grazzini G, Interlaboratory Study Group. Interlaboratory study to evaluate the performance of laboratories involved in West Nile virus RNA screening of blood and blood components by nucleic acid amplification testing in Italy. *Blood transfusion* 2011;9(4):425-9.
- Piscicchia K, Bazzi M, Berucci C, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Clozza A, et al, Ghio F. Kaon-nuclei interaction studies at low energies (the AMADEUS experiment). *Il Nuovo cimento C* 2011;34(6):21-2.
- Piscopo P, Crestini A, Adduci A, Ferrante A, Massari M, Popoli P, Vanacore N, Confaloni A. Altered oxidative stress profile in the cortex of mice fed by an enriched branched-chain amino acids diet: possibile link with amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of neuroscience research* 2011;89(8):1276-83.
- Piscopo P, Talarico G, Malvezzi Campeggi L, Crestini A, Rivabene R, Gasparini M, Tosto G, Vanacore N, Lenzi GL, Bruno G, Confaloni A. Presenilin 2 mutation R71W in an Italian early-onset sporadic Alzheimer's disease case. *Journal of neurology* 2011;258(11):2043-7.
- Pistolese P, Scimonelli L. CLP regulation and REACH regulation: links, implementation and control in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(02):157-64.
- Poletti P, Messeri G, Ajelli M, Vallorani R, Rizzo C, Merler S. Transmission potential of Chikungunya virus and control measures: the case of Italy. *Plos One* 2011;6(5):e18860.
- Polichetti A. Problematiche di protezione in risonanza magnetica. *Ecoscienza* 2011;(5-6):46-7.
- Pompili M, Innamorati M, Vichi M, Masocco M, Vanacore N, Lester D, Serafini G, Tatarelli R, De Leo D, Girardi P. Inequalities and impact of socioeconomic-cultural factors in suicide rates across Italy. *Crisis* 2011;32(4):178-85.
- Pontello M, Guaita A, Sala G, Gianfranceschi MV, Gattuso A, Sonnessa M. Sierotipi di *Listeria monocytogenes* emergenti nella popolazione italiana (2000-09). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(03):i-ii.
- Popoli P, Cometa MF, Fabi F, Meneguz A. The role of the Istituto Superiore di Sanità as the competent authority for Phase I trials in the translation of advanced therapies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):79-82.
- Pozza F, Piovesan C, Russo F, Bella A, Pezzotti P, Emberti Gialloreti L. Impact of universal vaccination on the epidemiology of varicella in Veneto, Italy. *Vaccine* 2011;29(51):9480-7.
- Pozzi D, Fattibene P, Viscomi D, Di Giambattista L, Grimaldi P, Udroui I, Bedini A, Giliberti C, Palomba R, Congiu Castellano A. Use of EPR and FTIR to detect biological effects of ultrasound and microbubbles on a fibroblast cell line. *European biophysics journal with biophysics letters* 2011;40(10):1115-20.
- Procaccini A, Orlandi A, Cavagna A, Giardina I, Zoratto F, Santucci D, Chiarotti F, Hemelrijk CK, Alleva E, Parisi G, Carere C. Propagating waves in starling, *Sturnus vulgaris*, flocks under predation. *Animal behaviour* 2011;82(4):759-65.
- Profumo E, Buttari B, Petrone L, Straface E, Gambardella L, Pietraforte D, Genuini I, Capoano R, Salvati B, Malorni V, Riganò R. Redox imbalance of red blood cells impacts T lymphocyte homeostasis: implication in carotid atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 2011;106(6):1117-26.
- Profumo E, Buttari B, Riganò R. Oxidative stress in cardiovascular inflammation: its involvement in autoimmune responses. *International journal of inflammation* 2011;2011:295705.
- Prontera P, Pantaleoni F, Martinelli S, Mastrodicasa E, Stangoni G, Barboni G, Tartaglia M, Aversa F, Donti E. Germline PTPN11 mutation affecting exon 8 in a case of syndromic juvenile myelomonocytic leukemia [letter]. *Leukemia research* 2011;35(3):e13-4.

- Puddu P, Latorre D, Carollo M, Catizone A, Ricci G, Valenti P, Gessani S. Bovine lactoferrin counteracts toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells. *Plos One* 2011;6(7):e22504.
- Pugliese O, D'Ambrosio A, Campanile D, Quintieri F. Diltiazem induces regulatory T cells *in vitro* by modulating human dendritic cell maturation. *Transplant international* 2011;24(4):409-17.
- Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Difficulties in proving or disproving risk of blood transfusion in sporadic CJD [In reply] [letter]. *Transfusion* 2011;51(8):1873-4.
- Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion* 2011;51(7):1556-66.
- Puopolo M, Pocchiari M. Need to improve clinical trials in rare neurodegenerative disorders. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):55-9.
- Putignani L, Mancinelli L, Del Chierico F, Menichella D, Adlerstein D, Angelici MC, Marangi M, Berrilli F, Caffara M, Frangipane di Regalbono A, Giangaspero A. Investigation of *Toxoplasma gondii* presence in farmed shellfish by nested-PCR and real-time PCR fluorescent amplicon generation assay (FLAG). *Experimental parasitology* 2011;127(2):409-17.
- Puzelli S, Facchini M, Di Martino A, Fabiani C, Lackenby A, Zambon MC, Donatelli I. Evaluation of the antiviral drug susceptibility of influenza viruses in Italy from 2004/05 to 2009/10 epidemics and from the recent 2009 pandemic. *Antiviral research* 2011;90(3):205-12.
- Qian X, Allada K, Dutta C, Huang J, Katich J, Wang Y, et al, Cisbani E, Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Single spin asymmetries in charged pion production from semi-inclusive deep inelastic scattering on a transversely polarized  $^3\text{He}$  Target at  $Q^2=1.4-2.7\text{GeV}^2$ . *Physical review letters* 2011;107(7):072003(6).
- Quaranta MG, Falzano L, Vincentini O, Fiorentini C, Giordani L, Viora M. Effects of HIV-1 Nef on virus co-receptor expression and cytokine release in human bladder, laryngeal and intestinal epithelial cell lines. *Viral immunology* 2011;24(3):245-50.
- Quaranta MG, Vincentini O, Felli C, Spadaro F, Silano M, Moricoli D, Giordani L, Viora M. Exogenous HIV-1 Nef upsets the IFN- $\gamma$ -induced impairment of human intestinal epithelial integrity. *Plos One* 2011;6(8):e23442.
- Rehm J, Scafato EP. Indicators of alcohol consumption and attributable harm for monitoring and surveillance in European Union countries. *Addiction* 2011;106(1 Suppl):4-10.
- Reichard MV, Tiernan KE, Paras KL, Interisano M, Reiskind MH, Panciera RJ, Pozio E. Detection of *Trichinella murrelli* in coyotes (*Canis latrans*) from Oklahoma and North Texas. *Veterinary parasitology* 2011;182(2-4):368-71.
- Remoli AL, Marsili G, Sgarbanti M, Perrotti E, Fragale A, Orsatti R, Battistini A. HIV-1 targeting of interferon regulatory factors. *Future virology* 2011;6(12):1397-405.
- Remoli ME, Giacomini E, Petruccioli E, Gafa V, Severa M, Gagliardi MC, Iona E, Pine R, Nisini R, Coccia EM. Bystander inhibition of dendritic cell differentiation by Mycobacterium tuberculosis-induced IL-10. *Immunology and cell biology* 2011;89:437-446.
- Rezanezhad H, Menegon M, Sarkari B, Hatam GR, Severini C. Characterization of the metacaspase 1 gene in *Plasmodium vivax* field isolates from southern Iran and Italian imported cases. *Acta tropica* 2011;119(1):57-60.
- Riccardo F, Napoli C, Bella A, Rizzo C, Rota MC, Dente MG, De Santis S, Declich S. Syndromic surveillance of epidemic-prone diseases in response to an influx of migrants from North Africa to Italy, May to October 2011. *Eurosurveillance* 2011;16(46):20016.

- Ricceri L, De Filippis B, Fuso A, Laviola G. Cholinergic hypofunction in MeCP2-308 mice: beneficial neurobehavioural effects of neonatal choline supplementation. *Behavioural brain research* 2011;221(2):623-9.
- Ricceri L, Vitale A. The law through the eye of a needle. How and when to apply the new European Directive on animals used in research. *EMBO reports* 2011;12(7):637-40.
- Ricciardi C. Induced harmful lifestyles and healthy choices. *International journal of environment and health* 2011;5(3):262-73.
- Ricciardi C. Obiezione di coscienza e sanità pubblica. *Notizie di politeia* 2011;27(101):126-33.
- Rimoldi SG, Stefani F, Pagani C, Chenal LL, Zanchetta N, Di Bartolo I, Lombardi A, Ruggeri FM, Di Lillo D, Zuccotti GV, Gismondo MR. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. *Archives of virology* 2011;156(9):1583-9.
- Risica S. Novità nella bozza della Direttiva Europea di radioprotezione e stato della sua revisione. *Bollettino AIRP* 2011;170(3,4):7-10.
- Ristori G, Brescianini S, Pino A, Visconti A, Vittori D, Coarelli G, Cotichini R, Bocca B, Forte G, Pozzilli C, Pestalozza I, Stazi MA, Salvetti M, Alimonti A. Serum elements and oxidative status in clinically isolated syndromes: imbalance and predictivity. *Neurology* 2011;76(6):549-55.
- Rivoiro C, Galeotti F, Vanacore N. Qual è l'effetto dei programmi di gestione integrata nel ritardare l'istituzionalizzazione delle persone affette da demenza? I risultati di una revisione sistematica della letteratura. *Politiche sanitarie* 2011;12(3):1-10.
- Rizzo C, Ajelli M, Merler S, Pugliese A, Barbetta I, Salmaso S, Manfredi P. Epidemiology and transmission dynamics of the 1918-19 pandemic influenza in Florence, Italy. *Vaccine* 2011;29(2 Suppl):B27-B32.
- Rizzo C, Esposito S, Azzari C, Bartolozzi G, Fara GM, Lo Giudice M, Ciofi Degli Atti M. West Nile virus infections in children. A disease pediatricians should think about. *Pediatric infectious disease journal* 2011;30(1):65-6.
- Roazzi P, Di Benedetto C, Bravo E, D'Agnolo G. Biobank networking: The European Network Initiative and the Italian participation. *Biopreservation and biobanking* 2011;9(2):175-9.
- Rocchetti I, Taruscio D, Alfò M. "Modeling delay in diagnosis of NF: under reporting, incidence and prevalence estimates". *Journal of applied statistics* 2011.
- Romagnoli G, Cundari E, Negri R, Crescenzi M, Farina L, Giuliani A, Bianchi MM. Synchronous protein cycling in batch cultures of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* at log growth phase. *Experimental cell research* 2011;317(20):2958-68.
- Ronsivalle C, Carpanese M, Marino C, Messina G, Picardi L, Sandri S, Basile E, Caccia B, Cisbani E, Caccia B, Castelluccio DM, Cisbani E, Frullani S, Ghio F, Macellari V, Benassi M, D'Andrea M, Strigari L. The TOP-IMPLART Project. *European physical journal plus* 2011;126:68.
- Rosado MM, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P, Madonna E, Gesualdo F, Romano MT, Ausiello CM, Ropicetta M, Zanetti AR, Tozzi AE, Carsetti R. Switched memory B cells maintain specific memory independently of serum antibodies: the hepatitis B example. *European journal of immunology* 2011;41(6):1800-8.
- Rossi AM. Scholarly outputs in health sciences: publication process and open access. NECOBELAC Project Training Course, Rome, 18-20 October 2010. *European science editing* 2011;37(1):11.
- Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(10):3-9.

- Rota MC, Scaturro M, Fontana S, Foroni M, Boschetto G, Trentin L, Blengio G, Bandettini G, Buratto T, Caporali MG, Napoli C, Ricci ML. Cluster of travel-associated Legionnaires's disease in Lazise, Italy, July to August 2011. *Eurosurveillance* 2011;16(40):19982.
- Ruggeri FM, Delogu R, Petouchoff T, Tcheremenskaia O, De Petris S, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. Molecular characterization of rotavirus strains from children with diarrhea in Italy, 2007–2009. *Journal of medical virology* 2011;83(9):1657-68.
- Ruspantini I, D'Ausilio A, Mäki H, Ilmoniemi RJ. Some considerations about the biological appearance of pacing stimuli in visuomotor finger-tapping tasks. *Cognitive processing* 2011;12(2):215-8.
- Ruspantini I, Mäki H, Korhonen R, D'Ausilio A, Ilmoniemi RJ. The functional role of the ventral premotor cortex in a visually-paced finger tapping task: a TMS study. *Behavioural brain research* 2011;220(2):325-30.
- Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, Bizzarri C, Toni S, Cerutti F, Monciotti C, Pesavento R, Iughetti L, Bernardini L, Bonfanti R, Gargantini L, Vanelli M, Aguilar-Bryan L, Stazi MA, Grasso V, Colombo C, Barbetti F, ISPED Early Diabetes Study Group. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia* 2011;54(7):1693-701.
- Sabbatucci M, Purificato C, Fantuzzi L, Gessani S. Toll-like receptor cross-talk in human monocytes regulates CC-chemokine production, antigen uptake and immune cell recruitment. *Immunobiology* 2011;216(10):1135-42.
- Sagrattella E, Pastorelli AA, Stacchini P, Baldini M, Morelli S, Zaza S. Livelli di nitrato negli alimenti vegetali: il caso dei prodotti orticoli italiani. *Rivista di scienza dell'alimentazione* 2011;40(2):25-32.
- Sala-Soler M, Fouillet A, Hulth A, Molbach K, Conti S, Krafft T, Medina S, Cooper D, Medeiros H, Viso A, Triple S Project Consortium. Triple-S project: syndromic surveillance survey in Europe. *Emerging health threats journal* 2011;4:11011.
- Salcuni P, Rizzo C. Malattia da virus West Nile: caratteristiche cliniche e associazione tra fattori di rischio e sviluppo di forme cliniche gravi. Una revisione dei dati di letteratura. *Le infezioni in medicina* 2011;1:5-15.
- Salfa MC, Bocci C, Lillo F, Regine V, Brunini S, Camoni L, Barbero M, Suligo B. Infezione genitale da Human Papillomavirus in donne della popolazione generale nella provincia di Asti. *Igiene e sanità pubblica* 2011;67(4):425-37.
- Salfa MC, Latino MA, Regine V, De Maria D, De Intinis G, Camoni L, Raimondo M, Suligo B. Prevalence and determinants of Chlamydia trachomatis infection among sexually active women in Turin, Italy. *Italian journal of public health* 2011;8(3):295-301.
- Salfa MC, Regine V, Ferri M, Suligo B. La sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse basata su una rete di laboratori: 27 mesi di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(10):15-9.
- Salmaso S, Appelgren EC, De Mei B, Rota MC, Giambi C. Convegno Le vaccinazioni tra diritto e dovere. Quale comunicazione per facilitare la scelta? Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 gennaio 2011. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(03):8-9.
- Salvaterra E, Giorda R, Bassi MT, Borgatti R, Knudsen LE, Martinuzzi A, Nobile M, Pozzoli U, Ramelli GP, Reni GL, Rivolta D, Stazi MA, Strazzer S, Thijs C, Toccaceli V, Trabacca A, Turconi AC, Zanini S, Zucca C, Bresolin N, Lenzi L, Pediatric Biobank ELSI Working Group. Pediatric biobanking: a pilot qualitative survey of practices, rules and researcher opinions in 10 European countries. *Biopreservation and biobanking* 2011;10(1):1-8.
- San Millan A, Giufrè M, Escudero JA, Hidalgo L, Gutierrez B, Cerquetti M, Gonzalez-Zorn B. Contribution of ROB-1 and PBP3 mutations to the resistance phenotype of a  $\beta$ -lactamase-positive

amoxicillin/clavulanic acid-resistant *Haemophilus influenzae* carrying plasmid pB1000 in Italy. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(1):96-9.

Sancarlo D, D'Onofrio G, Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Addante F, Copetti M, Ferrucci L, Fontana L, Pilotto A. Validation of a modified-Multidimensional Prognostic Index (m-MPI) including the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) for the prediction of one-year mortality in hospitalized elderly patients. *Journal of nutrition, health and aging* 2011;15(3):169-73.

Sanchini A, Campanile F, Monaco M, Cafiso V, Rasigade J, Laurent F, Etienne J, Stefani S, Pantosti A. DNA microarray-based characterization of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Italy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2011;30(11):1399-408.

Sanchini A, Pantosti A. MRSA: new troubles from the animal farm [editorial]. *Future microbiology* 2011;6(10):1113-5.

Sandini S, La Valle R, Deaglio S, Malavasi F, Cassone A, De Bernardis F. A highly immunogenic recombinant and truncated protein of the secreted aspartic proteases family (rSap2t) of *Candida albicans* as a mucosal anticandidal vaccine. *FEMS immunology and medical microbiology* 2011;62(2):215-24.

Sandini S, Stringaro A, Arancia S, Colone M, Mondello F, Murtas S, Girolamo A, Mastrangelo N, De Bernardis F. The MP65 gene is required for cell wall integrity, adherence to epithelial cells and biofilm formation in *Candida albicans*. *BMC microbiology* 2011;11(1):106.

Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Filesi C, D'Archivio M, Giovannini C, Masella R. CCAAT/enhancer-binding protein- $\beta$  participates in oxidized LDL-enhanced proliferation in 3T3-L1 cells. *Biochimie* 2011;93(9):1510-09.

Santilio A, Dommarco R. L'analisi dei residui di antiparassitari mediante metodi mono residuo. Le prove interlaboratorio europee, 2008 - 2010. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):16-9.

Santilio A, Dommarco R. Rapid analysis of nicotine in mushrooms using QuEChERS extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of food science and engineering* 2011;1:27-34.

Santilio A, Stefanelli P, Girolimetti S, Dommarco R. Determination of acidic herbicides in cereals by QuEChERS extraction and LC/MS/MS. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2011;46(6):535-43.

Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- $\alpha$ -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *Plos One* 2011;6(2):E17364.

Santone G, Bellantuono C, Rucci P, Picardi A, Preti A, de Girolamo G. Patient characteristics and process factors associated with antipsychotic polypharmacy in a nationwide sample of psychiatric inpatients in Italy. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011;20(5):441-9.

Sanzini E, Badea M, Dos Santos A, Restani P, Sievers H. Quality control of plant food supplements. *Food & function* 2011;2(12):740-6.

Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro L, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Del Maschio A, High Breast Cancer Risk Italian Trial (HiBCRIT). Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the High Breast Cancer Risk Italian 1 Study): final results. *Investigative radiology* 2011;46(2):94-105.

- Sbardella G, Mai A, Bartolini S, Castellano S, Cirilli R, Rotili D, Milite C, Santoriello M, Orlando S, Sciamanna I, Serafino A, Lavia P, Spadafora C. Modulation of cell differentiation, proliferation, and tumor growth by dihydrobenzoxypyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry* 2011;54(16):5927-36.
- Scafato E. Affrontare il problema alcol nella Regione Europea attraverso il Piano di Azione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 2011. *Italian journal on addiction* 2011;1(3-4):44-5.
- Scafato E. Alcol: la nuova addiction. *Italian journal on addiction* 2011;1(1-2):64-5.
- Scafato EP, Rossi A, Ghirini S, Galluzzo L, Gandin C, Martire S, Di Pasquale L. Alcohol Prevention Day 2011: dieci anni di ricerca per la prevenzione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(07-08):11-5.
- Scafato EP. Adolescenti e alcol. L'impatto sanitario e sociale e le priorità della prevenzione. *Conoscere per crescere* 2011;1:20-1.
- Scafato EP. Affrontare il problema alcol nella Regione Europea attraverso il Piano di Azione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 2011. *Alcologia* 2011;(11):43-65.
- Scafato EP. Alcol e cancro. *Drog@news* 2011;2(7):21:33-4.
- Scafato EP. Alcol e raccomandazioni per la prevenzione: il ruolo dell'informazione alla persona. *Drog@news* 2011;2(10):15, 26-8.
- Scafato EP. Binge drinking: l'uso dell'alcol tra i giovani in Italia. *Edit symposia pediatria e neonatologia* 2011;1:8-13.
- Scafato EP. Gli anziani e l'alcol: la prevenzione per l'healthy ageing. *Drog@news* 2011;2(9):17,29.
- Scafato EP. L'identificazione precoce dell'uso di alcol da parte dei giovani come "droga ponte". *Drog@news* 2011;2(8):21,28.
- Scaldaferri M, Fera S, Grisanti L, Sanchez M, Stefanini M, De Felici M, Vicini E. Identification of side population cells in mouse primordial germ cells and prenatal testis. *International journal of developmental biology* 2011;55(2):209-14.
- Scaravelli G. Benefit and risk of application of European tissue management regulation in ART. *Placenta* 2011;32(3 Suppl):S243-7.
- Scaravelli G. Inquadramento epidemiologico e Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita. Care. *Costi della assistenza e risorse economiche* 2011;6(Suppl):2-5.
- Scattoni ML, Ricceri L, Crawley JN. Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T+tf/J mice during three types of social encounters. *Genes, brain and behavior* 2011;10(1):44-56.
- Scavia G, Baldinelli F, Busani L, Caprioli A. The burden of self-reported acute gastrointestinal illness in Italy: a retrospective survey, 2008 - 2009. *Epidemiology and infection* 2011.
- Scazzocchio B, Vari R, Filesi C, D'Archivio M, Santangelo C, Giovannini C, Iacovelli A, Silecchia G, Li Volti G, Galvano F, Masella R. Cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by up-regulating PPAR $\gamma$  activity in human omental adipocytes. *Diabetes* 2011;60(9):2234-2244.
- Schiavi E, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Boirivant M, Di Felice G. Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. *Allergy* 2011;66(4):499-508.
- Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, Sanchez M, Lorenzi S, D'Urso MT, Belardelli F, Gabriele L, Proietti E, Bracci L. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons

through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer research* 2011;71(3):768-78.

Schultz AC, Perelle S, Di Pasquale S, Kovac K, De Medici D, Fach P, Molgaard SH, Hoorfar J. Collaborative validation of a rapid method for efficient virus concentration in bottled water. *International journal of food microbiology* 2011;145(1 Suppl):S158-S166.

Sciamanna I, Vitullo P, Curatolo A, Spadafora C. A reverse transcriptase-dependent mechanism is essential for murine preimplantation development. *Genes* 2011;2(2):360-73.

Seccareccia F, D'Errigo P, Maraschini A, Casali G, Rosato S, Badoni G, Gruppo di lavoro dello studio MATTONE OUTCOME- BYPASS. Lo studio Mattone Outcome – BYPASS: sopravvivenza a breve termine in pazienti sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane. Risultati finali. *Giornale italiano di cardiologia* 2011;12(6):439-49.

Segerman B, De Medici D, Ehling Shultz M, Fach P, Fenicia L, Fricker M, Wielinga PR, Van Rotterdam BJ, Knutsson R. Bioinformatic tools for using whole genome sequencing as a rapid high resolution diagnostic typing tool when tracing bioterror organisms in the food and feed chain. *International journal of food microbiology* 2011;145(1 Suppl):S167-S176.

Sellitri C, Galati F, Roazzi P, Knijn A. L'offerta formativa del settore informatico dell'ISS. Analisi dei risultati. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(02):14-6.

Serafini B, Cavalcante P, Bernasconi P, Aloisi F, Mantegazza R. Epstein-barr virus in myasthenia gravis thymus: a matter of debate. *Annals of neurology* 2011;70(3):519.

Serpelloni G, Scafato EP. Droga e alcol, i due aspetti della dipendenza. *Drog@news* 2011;2(5):20-34.

Sgadari C, Bacigalupo I, Barillari G, Ensoli B. Pharmacological management of Kaposi's sarcoma. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2011;12(11):1669-90.

Shishkina EA, Degteva MO, Tolstykh EI, Volchkova AY, Ivanov DV, Wieser A, Della Monaca S, Fattibene P. Extra-high doses detected in the enamel of human teeth in the Techa riverside region. *Radiation measurements* 2011;46(9):760-4.

Shulman LM, Sofer D, Manor Y, Mendelson E, Balanant J, Salvati AL, Delpeyroux F, Fiore L. Antiviral activity of 3(2H)- and 6-chloro-3(2H)-isoflavones against highly diverged, neurovirulent vaccine-derived, type2 poliovirus sewage isolates (aVDPV2s). *Plos One* 2011;6(5):e18360.

SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, Corradi G, et al, Ghio F. First measurement of kaonic helium-3 X-rays. *Physics letters B* 2011;697(3):199-202.

SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. A new measurement of kaonic hydrogen X-rays. *Physics letters B* 2011;704(3):113-7.

Signorino G, Pasetto R, Gatto E, Mucciardi M, La Rocca M, Mudu P. Gravity models to classify commuting vs. resident workers. An application to the analysis of residential risk in a contaminated area. *International journal of health geographics* 2011;10:11.

Sinibaldi-Vallebona P, Matteucci C, Spadafora C. Retrotransposon-encoded reverse transcriptase in the genesis, progression and cellular plasticity of human cancer. *Cancers* 2011;3(1):1141-57.

Skytthe A, Valensin S, Jeune B, Cevenini E, Balard F, Beekman M, et al, Cotichini R, Masciulli R, Stazi MA, Toccaceli V. Design, recruitment, logistics, and data management of the GEHA (Genetics of Healthy Ageing) project. *Experimental gerontology* 2011;46(11):934-5.

Soare A, Cangemi R, Omodei D, Holloszy JO, Fontana L. Long-term calorie restriction, but not endurance exercise, lowers core body temperature in humans. *Aging* 2011;3(4):374-9.



- Soavi L, Signorini L, Stellini R, Acquarolo A, Fiorese B, Magri S, Pantosti A, Suter F, Carosi G. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Le infezioni in medicina* 2011;(1):42-4.
- 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, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *The Italian longitudinal study on aging. Neurobiology of aging* 2011;32(11):1932-41.
- Solimini AG, Solimini R. Impact factor and other metrics for evaluating science: essentials for public health practitioners. *Italian journal of public health* 2011;9(8):96-103.
- Somma F, Cretella G, Carotenuto M, Pecci R, Bedini R, Angerame D, De Biasi M. Quality of thermoplasticized and single point root fillings assessed by micro-computed tomography. *International endodontic journal* 2011;44(4):362-9.
- Sorice M, Garofalo T, Misasi R, Manganelli V, Vona R, Malorni V. Ganglioside GD3 as a RAFT component in cell death regulation. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2011.
- Sorrentino E, Giammarioli AM, Brandani M, Siracusano A, Malorni V. La sicurezza e la valutazione del rischio sui luoghi di lavoro: una prospettiva di genere. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(04):3-9.
- Spada E, Tosti ME, Zuccaro O, Stroffolini T, Mele A, Collaborating Study Group. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *Journal of infection* 2011;62(2):165-71.
- Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, European Study Group on *Clostridium difficile* (ESGCD). Multidrug resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66(10):2227-34.
- Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Surface-layer protein A variant of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 [letter]. *Emerging infectious diseases* 2011;17(2):317-9.
- Spigaglia P, Galeotti CL, Barbanti F, Scarselli M, Van Broeck J, Mastrantonio P. The LMW surface-layer proteins of *Clostridium difficile* PCR ribotypes 027 and 001 share common immunogenic properties. *Journal of medical microbiology* 2011;60(Pt 8):1168-73.
- Spinelli A, Lamberti A. Spanish and Italian childhood obesity prevalence [letter]. *British medical journal* 2011;electronic letter:20 July 2011.
- Spugnini EP, Baldi A, Buglioni S, Carocci F, Milesi de Bazzichini G, Betti G, Pantaleo I, Menicagli F, Citro G, Fais S. Lansoprazole as a rescue agent in chemoresistant tumors: a phase I/II study in companion animals with spontaneously occurring tumors. *Journal of translational medicine* 2011;9:221.
- Stefanelli P, Attard Barbini D, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Determination of dimethyl fumarate (DMFu) in silica gel pouches using gas chromatography coupled ion trap mass spectrometry. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2011;46(4):341-349.
- Stefanelli P, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Survey of dimethyl fumarate in dessiccant products during 2009 in Italy. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 2011;86(4):428-432.
- Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Dematté L, Lopalco P, Mereckiene J, Johansen K, D'Ancona F, The Venice Project Gatekeepers. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011;29(6):1283-8.

Suffredini E, López-Joven C, Maddalena L, Croci L, Roque A. Pulsed-field gel electrophoresis and PCR characterization of environmental *Vibrio parahaemolyticus* strains of different origins. *Applied and environmental microbiology* 2011;77(17):6301-4.

Suffredini E, Pepe T, Ventrone I, Croci L. Norovirus detection in shellfish using two real-time RT-PCR methods. *New microbiologica* 2011;34(1):9-16.

Suligo B, Rodella A, Raimondo M, Regine V, Terlenghi L, Manca N, Casari S, Camoni L, Salfa MC, Galli C. Avidity Index for anti-HIV antibodies: comparison between third- and fourth-generation automated immunoassays. *Journal of clinical microbiology* 2011;49(7):2610-3.

Szmolka A, Fortini D, Villa L, Carattoli A, Anjum MF, Nagy B. First report on *incN* plasmid-mediated quinolone resistance gene *qnrS1* in porcine *Escherichia coli* in Europe. *Microbial drug resistance* 2011;17(4):567-73.

Taddei R, Fiorentini L, Moreno A, Gelmetti D, Barbieri I, De Marco MA, Tosi G, Cordioli P, Massi P. Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus outbreak in a cat colony in Italy. *Zoonoses and public health* 2011;58(8):573-81.

Taffon S, Bidini G, Vichi F, Corti G, Genovese D, Kondili LA, Bindi R, Armellini F, Leoncini F, Bartoloni A, Mazzotta F, Rapicetta M. A unique HAV strain circulating in patients with acute HAV infection with different risk exposures in Tuscany, Italy. *Journal of clinical virology* 2011;50(2):142-7.

Tait S, La Rocca C, Mantovani A. Exposure of human fetal penile cells to different PCB mixtures: transcriptome analysis points to diverse modes of interference on external genitalia programming. *Reproductive toxicology* 2011;32(1):1-14.

Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism* 2011;25(1):161-79.

Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(01):83-93.

Taruscio D, Carbone P. Esperienza sul Network acido folico. Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Phytogyn* 2011;2(1):72-5.

Tatti M, Motta M, Salvioli R. Autophagy in Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Autophagy* 2011;7(1):94-5.

Tavoschi L, Bernasconi D, Chiappi M, Suligo B, Galli C, Regine V, Kityo C, Buttò S. Performance of V3-based HIV-1 sero subtyping in HIV endemic areas. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;47(04):424-8.

Testai E. Presenza di arsenico nelle acque destinate al consumo umano: quale rischio per la popolazione? *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(2):80-1.

Testino G, Ancarani O, Scafato E. Bevande alcoliche e cancro: uso, abuso o consumo? *Recenti progressi in medicina* 2011;102(10):399-406.

Toma L, Di Luca M, Severini F, Boccolini D, Romi R. *Aedes aegypti*: risk of introduction in Italy and strategy to detect the possible re-introduction. *Veterinaria italiana* 2011;23:18-26.

Toma L, Menegon M, Romi R, De Matthaëis E, Montanari M, Severini C. Status of insecticide resistance in *Culex pipiens* field populations from north-eastern areas of Italy before the withdrawal of OP compounds. *Pest management science* 2011;67(1):100-6.

Tomasoni LR, Galli M, Declich S, Pietra V, Croce F, Pignatelli S, Fabiani M, Simporé J, Mabilia M, Ayella EO, Caracciolo C, Russo G, Guaraldi G, Gambirasio MN, Vullo V, Castelli F. Knowledge,

attitudes and practice (KAP) regarding newborn feeding modalities in HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women in sub-Saharan Africa: a multicentre study. *International health* 2011;3(1):56-65.

Toschi E, Sgadari C, Malavasi L, Bacigalupo I, Chiozzini C, Carlei D, Compagnoni D, Bellino S, Bugarini R, Falchi M, Palladino C, Leone P, Barillari G, Monini P, Ensoli B. Human immunodeficiency virus protease inhibitors reduce the growth of human tumors via a proteasome-independent block of angiogenesis and matrix metalloproteinases. *International journal of cancer* 2011;128(1):82-93.

Towner KJ, Evans B, Villa L, Levi K, Hamouda A, Amyes SGB, Carattoli A. Distribution of intrinsic plasmid replicase genes and their association with carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase genes in European clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55(5):2154-9.

Tramacere I, Gallus S, Pacifici R, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking in young and adult population, Italy 2009. *Tumori* 2011;97(4):423-7.

Traversa G, Spila Alegiani S, Bianchi C, Ciofi Degli Atti M, Frova L, Massari M, Raschetti R, Salmaso S, Scalia Tomba G, Gruppo di studio HERA. Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life in Italy: a case series study. *Plos One* 2011;6(1):e16363.

Traversa G. Decisioni terapeutiche: paziente medio vs individuo. *Ricerca & pratica* 2011;27(4):159.

Traversa G. Potenziali conflitti di interesse pubblico-pubblico. *Ricerca & pratica* 2011;27(2):69.

Traversa G. Ridotta la burocrazia, migliora l'attenzione. *Ricerca & pratica* 2011;27(1):21.

Traversa G. Ridurre i tempi per l'immissione in commercio dei farmaci? *Ricerca & pratica* 2011;27(5):201.

Traversa G. Studi comparativi fra farmaci: i limiti delle soluzioni regolatorie. *Ricerca & pratica* 2011;27(6):249.

Traversa G. Studi osservazionali indipendenti: trasparenza e accesso ai database. *Ricerca & pratica* 2011;27(3):99.

Trompier F, Bassinet C, Della Monaca S, Romanyukha AA, Reyes R, Clairand I. Overview of physical and biophysical techniques for accident dosimetry. *Radiation protection dosimetry* 2011;144(1-4):571-4.

Trompier F, Della Monaca S, Fattibene P, Clairand I. EPR dosimetry of glass substrate of mobile phone LCDs. *Radiation measurements* 2011;46(9):827-31.

Truccolo I, Bogliolo A, Ricci R, Giacomini M, Pivetti S, Russell-Edu W, De Lorenzo F, Della Seta M, Colombo C, Bufalino R, Bocchini G, Pierotti MA, Lombardo C, De Paoli P. CIGNOweb.it. *Tumori* 2011;97(1):133-5.

Tun K, Menghini M, D'Andrea L, Dhar PK, Tanaka H, Giuliani A. Why so few drug targets: a mathematical explanation? *Current computer-aided drug design* 2011;7(3):206-13.

Turco L, Catone T, Caloni F, Di Consiglio E, Testai E, Stammati AL. Caco-2/TC7 cell line characterization for intestinal absorption: how reliable is this *in vitro* model for the prediction of the oral dose fraction absorbed in human? *Toxicology in vitro* 2011;25(1):13-20.

Vacirca D, Barbati C, Scazzocchio B, Masella R, Rosano G, Malorni V, Ortona E. Anti-ATP synthase autoantibodies from patients with Alzheimer's disease reduce extracellular HDL level. *Journal of Alzheimer's disease* 2011;26(3):441-5.

Vacirca D, Perdicchio M, Campisi E, Delunardo F, Ortona E, Margutti P, Teggi A, Gottstein B, Siracusano A. Favourable prognostic value of antibodies anti-HSP20 in patients with cystic echinococcosis: a differential immunoproteomic approach. *Parasite immunology* 2011;33(3):193-8.

- Vagnarelli F, Palmi I, García-Algar O, Falcon M, Memo L, Tarani L, Spoletini R, Pacifici R, Mortali C, Pierantozzi A, Pichini S. A survey of Italian and Spanish neonatologists and paediatricians regarding awareness of the diagnosis of FAS and FASD and maternal ethanol use during pregnancy. *BMC pediatrics* 2011;11:51.
- Valenciano M, Kissling E, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, Nunes B, Pitigoi D, Larrauri A, Mosnier A, Horvath K, O'Donnell J, Bella A, Guiomar R, Lupulescu E, Savulescu E, Ciancio BC, Kramarz P, Moren A. Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009-2010: results of influenza monitoring vaccine effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS medicine* 2011;8(1):e1000388.
- Valente S, Tardugno M, Conte MR, Cirilli R, Perrone A, Ragno R, Simeoni S, Tramontano A, Massa S, Nebbioso A, Miceli M, Gianluigi F, Brosch G, Altucci L, Mai A. Novel cinnamyl hydroxyamides and 2-aminoanilides as histone deacetylase inhibitors: apoptotic induction and cytodifferentiation activity. *ChemMedChem* 2011;6:698-712.
- van Cleef BAGL, Monnet DL, Voss A, Krziwanek K, Allerberger F, Struelens M, Zemlickova H, Skov RL, Vuopio-Varkila J, Cuny C, Friedrich AW, Spiliopoulou I, Pászti J, Hardardottir H, Rossney A, Pan A, Pantosti A, Borg M, Grundmann H, Mueller-Premru M, Olsson-Liljequist B, Widmer A, Harbarth S, Schweiger A, Unal S, Kluytmans JAJW. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans, Europe. *Emerging infectious diseases* 2011;17(3):502-5.
- van Gageldonk PGM, Von Hunolstein C, van der Klis FRM, Berbers GAM. Improved specificity of a multiplex immunoassay for the quantitation of anti-diphtheria toxin antibodies with the use of diphtheria toxoid. *Clinical and vaccine immunology* 2011;18(7):1183-6.
- Vandamme A, Camacho RJ, Ceccherini Silberstein F, De Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, Paredes R, Poljak M, Schmit J, Soriano V, Walter H, Sönnernborg A, European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Reviews* 2011;13(2):77-108.
- Varicchio L, Godbold J, Scott AS, Whitsett C, Da Costa L, Pospisilova D, Garelli E, Quarello P, Ramenghi U, Franco Migliaccio AR. Increased frequency of the glucocorticoid receptor A3669G (rs6198) polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia [letter]. *Blood* 2011;118(2):473-4.
- Varricchio L, Masselli E, Alfani E, Battistini A, Migliaccio G, Vannucchi AM, Zhang W, Rondelli D, Godbold J, Ghinassi B, Whitsett C, Hoffman R, Migliaccio AR. The dominant negative  $\beta$  isoform of the glucocorticoid receptor is uniquely expressed in erythroid cells expanded from polycythemia vera patients. *Blood* 2011;118(2):425-36.
- Vascellari S, Banni S, Vacca C, Vetrugno V, Cardone F, Di Bari MA, La Colla P, Pani A. Accumulation and aberrant composition of cholesteryl esters in Scrapie-infected N2a cells and C57BL/6 mouse brains. *Lipids in health and disease* 2011;10:132.
- Veglia F, Sciaraffia E, Riccomi A, Pinto D, Negri DRM, De Magistris MT, Vendetti S. Cholera toxin impairs the differentiation of monocytes into dendritic cells, inducing professional antigen-presenting myeloid cells. *Infection and immunity* 2011;79(3):1300-10.
- Venerosi A, Martire A, Rungi A, Pieri M, Ferrante A, Zona C, Popoli P, Calamandrei G. Complex behavioral and synaptic effects of dietary branched chain amino acids in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular nutrition & food research* 2011;55(4):541-52.
- Venerosi A. Un sito dell'Istituto Superiore di Sanità sull'autismo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;24(09):7-10.
- Venturi G, Marchi A, Fiorentini C, Ramadani N, Quaglio G, Kalaveshi A, Bertinato L, Putoto G, Benedetti E, Rezza G, Ciufolini MG. Prevalence of antibodies to phleboviruses and flaviviruses in Peja, Kosovo. *Clinical microbiology and infection* 2011;17(8):1170-93.

Vicente JL, Sousa CA, Alten B, Caglar SS, Falcuta E, Latorre JM, Toty C, Barré H, Demirci B, Di Luca M, Toma L, Alves R, Salgueiro P, Silva TL, BARGUES MD, Mas-Coma S, Boccolini D, Romi R, Nicolescu G, do Rosario V, Ozer N, Fontenille D, Pinto J. Genetic and phenotypic variation of the malaria vector *Anopheles atroparvus* in southern Europe. *Malaria journal* 2011;10:5.

Vignally P, Fondi G, Taggi F, Pitidis A, National Injury Database, National Information System on Accidents in the Home, National Toxic Exposure Surveillance Groups. Monitoring caustic injuries from emergency department databases using automatic keyword recognition software. *Annals of burns and fire disasters* 2011;24(1):14-6.

Villareal DT, Kotyk JJ, Armamento-Villareal RC, Kenguva V, Seaman P, Shahar A, Wald MJ, Kleerekoper M, Fontana L. Reduced bone mineral density is not associated with significantly reduced bone quality in men and women practicing long-term calorie restriction with adequate nutrition. *Aging cell* 2011;10(1):96-102.

Viscomi D, De Angelis C, Fattibene P. Cotton as fortuitous dosimeter in radiological emergency: an EPR preliminary study. *Radiation measurements* 2011;46(9):978-83.

Visioli F, Alarcón de la Lastra C, Andres-Lacueva C, Aviram M, Calhau C, Cassano A, D'Archivio M, Faria A, Favé G, Fogliano V, Llorach R, Vitaglione P, Zoratti M, Edeas M. Polyphenols and human health: a prospectus. *Critical reviews in food science and nutrition* 2011;51(6):524-46.

Vitale A, Alleva E. New Directive, new opportunities [editorial]. *Lab Animal* 2011;11(3):3.

Vitale A, Pollo S. Introduction to the special section: "The effects of bonds between human and nonhuman primates on primatological research and practice". *American journal of primatology* 2011;73(3):211-3.

Vitale A. Primatology between feelings and science: A personal experience perspective. *American journal of primatology* 2011;73(3):214-9.

Vitale A. Strategie di decisione degli animali vertebrati. *Nuova civiltà delle macchine* 2011;(4):12-20.

Vitalone A, Menniti Ippolito F, Moro PA, Firenzuoli F, Raschetti R, Mazzanti G. Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health. *European journal of clinical pharmacology* 2011;67(3):215-24.

Volchkova AY, Shishkina EA, Ivanov DV, Fattibene P, Della Monaca S, Wieser A, Degteva MO. Harmonization of dosimetric information obtained by different EPR methods: experience of the Techa river study. *Radiation measurements* 2011;46(9):801-7.

Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2011;301(4):H1205-H1219.

Williams SL, Ferrigno L, Maraini G, Rosmini F, Sperduto RD. A post-trial survey to assess the impact of dissemination of results and unmasking on participants in a 13-year randomised controlled trial on age-related cataract. *Trials* 2011;12:148.

Yoder KE, Espeseth A, Wang X, Fang Q, Russo MT, Lloyd RS, Hazuda D, Sobol RW, Fishel R. The base excision repair pathway is required for efficient lentivirus integration. *Plos One* 2011;6(3):e17862.

Zakhour M, Maalouf H, Di Bartolo I, Haugarreau L, Le Guyader FS, Ruvoen CN, Le Saux JC, Ruggeri FM, Pommepuy M, Le Pendu J. Bovine norovirus ligand, environmental contamination and potential cross-species transmission via oyster. *Applied and environmental microbiology* 2011;76(19):6404-11.

Zampino G, Leoni C, Tartaglia M. Sindrome di Noonan. *Area pediatrica* 2011;12(3):120-3.

Zappa M, Federici A, Salmaso S. Screening. I programmi di screening oncologici nella realtà italiana, fattore di unificazione o di ulteriore divisione? *Epidemiologia e prevenzione* 2011;35(5-6, 2 Suppl):100-2.

Zeuner A, De Maria R. Not so lonely at the top for cancer stem cells. *Cell stem cell* 2011;9(4):289-90.

Zhan X, Allada K, Armstrong D, Arrington J, Bertozzi W, Boeglin W, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. High-precision measurement of the proton elastic form factor ratio  $\mu(p)G(E)/G(M)$  at low  $Q^2$ . *Physics letters B* 2011;705:59-64.

Zigon G, Berrino F, Gatta G, Sánchez MJ, van Dijk B, Van Eycken E, Francisci S, The EURO CARE Working Group. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995–1999: a population-based study. *Annals of oncology* 2011;22(1):165-74.

Zoratto F, Berry A, Anzidei F, Fiore M, Alleva E, Laviola G, Macri S. Effects of maternal L-tryptophan depletion and corticosterone administration on neurobehavioral adjustments in mouse dams and their adolescent and adult daughters. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 2011;35(6):1479-92.

Zuntini M, Salvatore M, Pedrini E, Parra A, Sgariglia F, Magrelli A, Taruscio D, Sangiorgi L. MicroRNA profiling of multiple osteochondromas: identification of disease-specific and normal cartilage signatures. *Clinical genetics* 2011;78(6):507-16.

## MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Acquaviva S, Alario MG, Aloï R, Andrioli Stagno R, Antenucci V, Apicella C, et al, Conti S, Masocco M, Vichi M. Cause di morte. In: *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010*. Roma: Ministero della salute. Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2011. p.xxxi-xxxiii,24-38.

Acquaviva S, Alario MG, Aloï R, Andrioli Stagno R, Antenucci V, Apicella C, et al, Conti S, Masocco M, Vichi M. Impatto delle malattie. In: *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010*. Roma: Ministero della salute. Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2011. p.xxxiii-xxxv,38-46.

Amato L, Mitrova Z, Davoli M, Zuccaro P, Pichini S, Solimini R, Pacifici R. Sintesi delle revisioni sistematiche Cochrane sulla efficacia degli interventi di cessazione e prevenzione del fumo di tabacco. Roma: Osservatorio OssFAD; 2011.

Aureli P, Franciosa G, Scalfaro C. Clostridium spp. In: *Encyclopedia of dairy sciences*, 2. edition, vol 4 Elsevier; 2011. p.47-53.

Barbina D, Bonciani M, Guerrera D, Mazzaccara A, Guerra R. La formazione in sanità pubblica con Moodle: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Baldoni M, Baroglio C, Coriasco S, Marchisio M, Rabellino S, ed. Moodle Moot. *E-learning con Moodle in Italia: una sfida tra passato, presente e futuro*. Torino: Seneca Edizioni; 2011. p.95-104.

Barbina D, Guerrera D, Bonciani M, Guerra R. Case study - National Health Institute, Italy. In: *Moodle 2.0 for business. Beginner's guide. Implement Moodle in your business to streamline your interview, training, and internal communication processes* Birmingham: Packt Publishing; 2011. p.161-4.

Benigni R, Giuliani A. Gender differences in cancer incidence. In: *Nriagu JO, ed. Encyclopedia of environmental health*, Vol 2 Burlington: Elsevier; 2011. p.839-47.

Bhopal RS, Rafnsson SB, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Giampaoli S, Hammar N, Harding S, Hedlund E, Juel K, Mackenbach JP, Primatesta P, Rey G, Rosato M, Wild S, Kunst AE. Mortality from circulatory diseases by specific country of birth across six European countries: test of concept. In: *European journal of public health* Oxford University Press; 2011.

Bizzarri M, Giuliani A. Representing cancer cell trajectories in a phase-space diagram: switching cellular states by biological phase transitions. In: Dehmer M, Emmer-Streib F, Graber A, Salvador A, ed. *Applied statistics for network biology methods in systems biology* Wiley-VCH; 2011. p.379-403.

Bocca B, Forte G. Microwave digestion procedures for human matrices: principles and applications to metal analysis. In: Marchetti A, ed. *Microwaves: theoretical aspects and practical applications in chemistry* Trivandrum: Transworld Research Network; 2011. p.139-82.

Bottoni P, Fuselli S. *Inquinamento delle acque sotterranee dei quartieri di Santa Maria e Campo Sportivo di Fabriano - FAQ (Frequently Asked Questions)*. Fabriano: Asur Zona territoriale 6, Fabriano e Comune di Fabriano; 2011.

Ceccanti M, Balducci G, Cedri S, ed. *Osservatorio Nazionale Alcol e Pubblicità - Rapporto 2010*. Milano: Edi. Ermes; 2011.

Ciervo A, Cassone M, Mancini F, Ciceroni L. Bartonella. In: Dongyou L, ed. *Molecular detection of human bacterial pathogens* CRC Press; 2011. p.617-28.

Cioni C, Malavasi S, Manciocco A, Toni M, Crosetti D, Cipolato G, Georgalas V, Tedesco A, Alleva E. Behavioural and physiological effects of temperature increase on European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) and gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). In: Campostrini P, ed. *Scientific research and safeguarding of Venice. 2007-2010 results*, Vol VII Treviso: Europrint; 2011. p.257-70.

- Comba P, Corbo M, Savelli D. *La comunità e l'elettrodotta*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011.
- Conti S, Kanieff M, Rago G. Legal and ethical aspects. In: *EHES Manual. European Health Examination Survey* Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2011. p.A57-A73.
- Conti S. Heat wave and mortality of the elderly. In: Nriagu JO, ed. *Encyclopedia of environmental health*, Vol 3 Burlington: Elsevier; 2011. p.43-9.
- Da Cas R, Raschetti R, Vanacore N, Ruggeri P, Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2011*. Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2011.
- D'Aloja P, Scaravelli G. La sterilità come problema della medicina: il fenomeno della Procreazione Medicalmente Assistita in Italia sulla base dei dati del registro nazionale della Pma. In: Bartoletti R, ed. *Cultura riproduttiva. Fertilità e sterilità tra comunicazione e sensibilizzazione delle giovani generazioni* Milano: Franco Angeli; 2011. p.39-48.
- De Angelis R, Pierannunzio D, Ventura L. L'andamento della mortalità regionale in Italia. In: Paci E, Puliti D, ed. *Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico* Pisa: Pacini editore; 2011. p.19-26.
- De Filippis B, Romano E, Laviola G. Early behavioural alterations in mouse models of autism spectrum disorders: a step forward towards the discovery of new therapeutic approaches. In: Mohammadi MR, ed. *A comprehensive book on autism spectrum disorders* Rijeka: InTech; 2011. p.299-322.
- De Lorenzo F, de Miro d'Ajeta R, Petrini C. Informazione, privacy e deontologia: l'interesse dei pazienti. In: Vella S, De Lorenzo F, ed. *Manuale per la comunicazione in oncologia* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. p.9-12.
- D'Ilio S, Gallinella B, Majorani C, Mosca A, Petrucci F, Senofonte O, Violante N, Ajello A, Cordiali Fei P, Cristaudo A, De Rocco M, Frasca M, Palamara F, Sperduti I. Creme sbiancanti: impariamo a conoscerle. In: *Rapporto finale della Convenzione ISS-ISG: Prevenzione patologie cutanee da prodotti cosmetici sbiancanti tra popolazioni immigrate* Roma: 2011. p.1-14.
- Donati S, Pacifici R, Pichini S, Palmi I, Mastrobattista L, Mortali C, Zuccaro P. *L'alimentazione nella pratica motoria e sportiva*. Roma: Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco; 2011.
- Donati S, Pacifici R, Pichini S, Palmi I, Mastrobattista L, Mortali C, Zuccaro P. *L'utilizzo illecito dei farmaci nell'attività sportiva. Manuale sui rischi per la salute*. Roma: Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco; 2011.
- Filippetti G, Polizzi BM, Torre M, Cimmino MA, Perricone R, Minisola G, Di Muzio G, Perricone C. Malattie reumatiche e osteoarticolari. In: *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010*. Roma: Ministero della salute. Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2011. p.76-84.
- Forte G, Bocca B. Environmental contaminants: heavy metals. In: Nollet Leo ML, Toldrá F, ed. *Handbook of analysis of edible animal by-products* CRC Press; 2011. p.403-40.
- Giampaoli S, Palmieri L, Sferrazza A. Malattie cardio e cerebrovascolari. In: *La salute della donna. Stato di salute e assistenza nelle regioni italiane*. Libro bianco 2011 Milano: FrancoAngeli; 2011. p.128-38.
- Gruppo di lavoro CRL (Centro Ricerche Lucoli), Romano Spica V, Soldati R, Proietti F, Vitali M, Giraudi C, Gianfranceschi G, Giampaoli S, Fabiani L, Desideri A, De Santis E, D'Ambrosio S, Buggiotti L, Briancesco R, Bonadonna L, Conti F. Tubifex tubifex nel territorio di Lucoli. *Considerazioni naturalistiche tra ambiente e salute*. Lucoli: Centro Ricerche Lucoli; 2011.
- Koponen P, Conti S, Tolonen H. Obtaining informed consent. In: *EHES Manual. European Health Examination Survey* Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2011. p.B19-B22.



- Luzi AM, De Mei B. Le competenze di base del counselling nella relazione professionale con gli adolescenti in ambito sanitario. In: Faliva C, ed. *Tra normalità e rischio* Rimini: Maggioli editore; 2011. p.219-29.
- Marcheggiani S, Mancini L. Microbiological quality of river sediments and primary prevention. In: Grillo O, Venora G, ed. *Ecosystems biodiversity Rijeka*: InTech; 2011. p.117-38.
- Maugeri Saccà M, D'Andrea V, Pulcini A, De Maria R. Cancer stem cells. In: Barbarisi A, ed. *Biotechnology in surgery* Milano: Springer- Verlag Italia; 2011. p.151-68.
- Micheletti F, Peroni A, Zanoni G. XIV Relazione sull'attività del "Canale Verde". Dati relativi al 2010. Regione Veneto. *Programma regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza*; 2011.
- Morosini P, Leveni D, Piacentini D, Michielin P, Gigantesco A, ed. Capire e superare la depressione. *Manuale di autoterapia di gruppo*. Grottaferrata: Avverbi Edizioni; 2011.
- Munafò M, Mancini L. Analisi e valutazione dei processi ambientali e territoriali. In: Munafò M, ed. *Rappresentare il territorio e l'ambiente Roma*, Acireale: Bonanno Editore; 2011. p.139-56.
- Noto G, Raschetti R, Maggini M. *Gestione integrata e percorsi assistenziali. Progetto IGEA*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2011.
- Petrini C, Di Camillo JA. Risks for living kidney donors: a comparison with volunteer participation in clinical trials. In: Weimar W, Bos MA, Busschbach JJV, ed. *Organ transplantation: ethical, legal and psychological aspects. Expanding the European platform* Lengerich: Pabst Science Publishers; 2011. p.229-34.
- Petrini C, Farisco M. Aspetti di etica dell'informazione e della comunicazione. In: Vella S, De Lorenzo F, ed. *Manuale per la comunicazione in oncologia* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. p.114-8.
- Petrini C. Ethical issues in genetic research: transfer of tissues and data protection. In: Caenazzo L, Pegoraro E, ed. *Biobanks in the Mediterranean area. Procurement, storage and transfer of tissue and cells for non clinical purposes in the Eastern Mediterranean Area: legal and ethical perspectives* Padova: PROGET Edizioni; 2011. p.185-201.
- Pichini S, Marchei E, Palmi I, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P, Calapai G, Oteri A, Cafeo V, Caputi AP, Klein J, Working Group of Italian Observatory on Tobacco, Alcohol and Drugs Abuse. *Smart drugs. English edition*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2011.
- Pichini S, Palmi I, Zuccaro P, Pacifici R, Tarani L, Gruppo di lavoro dell'Osservatorio fumo, alcol e droga, ed. *Guida alla diagnosi dello spettro dei disordini feto-alcolici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2011.
- Polichetti A. Effetti sanitari dei campi elettrici e magnetici ELF. In: Bevitori P, ed. *L'inquinamento elettromagnetico. Il punto sulla normativa, sulle conseguenze per la salute e sulle più recenti tecnologie* Maggioli editore; 2011. p.95-125.
- Polichetti A. Effetti sanitari dei campi elettromagnetici ad alta frequenza. In: Bevitori P, ed. *L'inquinamento elettromagnetico. Il punto sulla normativa, sulle conseguenze per la salute e sulle più recenti tecnologie* Maggioli editore; 2011. p.127-57.
- Polo A, Di Lallo D, Guasticchi G, Donati S, Senatore S, Ronconi A. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza. *Progetto di ricerca coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità, Regione Lazio; 2011.
- Santuccio C, Trotta F, Tartaglia L, Morlino D, Da Cas R, Spila Alegiani S, Raschetti R, Menniti Ippolito F, Salmaso S, ed. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010*. Roma: Agenzia italiana del farmaco; 2011.

Scafato E. Le malattie dell'apparato digerente: impatto e prevenzione in Italia. In: *Libro bianco della gastroenterologia italiana* Roma: Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri; 2011.

Scafato EP, Direttivo Nazionale della Società Italiana di Alcolologia (SIA), Gruppo di lavoro congiunto ISS-SIA. Alcol e problemi e patologie correlate: indirizzi generali per l'organizzazione di base e orientamenti delle offerte. In: *Il Dipartimento delle Dipendenze. Linee di indirizzo e orientamenti organizzativi per l'integrazione dell'offerta e dei servizi* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dip. politiche antidroga; 2011. p.67-72.

Scafato EP, Ghirini S. Il consumo di alcol nei giovani e negli adulti. In: *Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia. Anno 2010* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dip. politiche antidroga; 2011. p.419-28.

Scafato EP. Alcol e giovani: uso e abuso. In: Barlucchi C, Ricciotti R, Zelano M, ed. Bere a rischio. Uso e abuso di alcol tra i giovanissimi *Firenze: Centro nazionale di documentazione e analisi per l'infanzia e l'adolescenza*; 2011. p.95-105.

Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. In: *eLS Chichester*: John Wiley & Sons; 2011.

Taruscio D, Razeto S, De Castro P, ed. Il Volo di Pègaso. *Terzo concorso artistico-letterario. Raccontare le malattie rare: parole e immagini "Le voci del silenzio"*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011.

Testino G, Borro P, Scafato E. Patologia alcol-correlata in gastroenterologia. In: *Libro bianco della gastroenterologia italiana* Roma: Associazione Italiana Gastroenterologi ed Endoscopisti Digestivi Ospedalieri; 2011. p.109-10.

Tocaceli V. Population based biobanks. Participants' understanding, attitude and awareness towards donation for research. In: *Biobanche e informazioni genetiche. Problemi etici e genetici* Roma: Aracne Editrice; 2011. p.51-8.

Traversa G. La ricerca clinica. In: *La sanità in Italia. Organizzazione, governo, regolazione, mercato* Bologna: Il Mulino; 2011. p.337-52.

Vella S, De Lorenzo F, ed. *Manuale per la comunicazione in oncologia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011.

Vichi M, Masocco M, Di Fiandra T, Romano G. Suicidi. In: *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010* Roma: Ministero della salute. Dir. Gen. del sistema informativo e statistico sanitario; 2011. p.L-L1,152-7.

Vitale A. Altruismo: un ponte evolutivo tra umani e non-umani. In: Boca S, Abbate Scaffidi C, ed. *Altruismo e comportamento prosociale. Temi e prospettive a confronto* Franco Angeli; 2011. p.44-65.

Vitale A. Some hypotheses for the evolutionary origins of altruism. In: Sanguineti JJ, Acerbi A, Lombo JA, ed. Moral behavior and free will. *A neurobiological and philosophical approach* Morolo: If Press; 2011. p.361-75.

## RAPPORTI TECNICI

Introduzione. In: Grandolfo M, Lariccia F, Andreozzi S, Spinelli A, ed. L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Puglia dagli anni '80 al 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/34*). p.1-2.

Achene L, Bogialli S, Canesi L, Di Carro M, Di Pofi G, Fabbri R, Magi E, Nigro Di Gregorio F, Palumbo F, Pettine P, Raffo E, Reali D, Sanfilippo K, Ziglio G. Conclusioni. In: Achene L, Bogialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*). p.62-3.

Achene L, Bogialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*).

Achene L, Ottaviani M, Lucentini L. Valori di riferimento nazionali. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.64-7.

Achene L, Pettine P. Presenza degli interferenti endocrini nelle acque destinate al consumo umano. In: Achene L, Bogialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*). p.15-26.

Achene L. Introduzione. In: Achene L, Bogialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*). p.1-2.

Achene L. Tossine da cianobatteri: proprietà chimiche e tossicità. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.26-36.

Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. Programma per il biomonitoraggio dell'esposizione della popolazione italiana (PROBE): dose interna dei metalli. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/09 IT*).

Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. Programme for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE): internal dose of metals. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/09*).

Angiolella L, Vavala E, Ragno R, Stringaro A, Colone M, Sivric S, Sartorelli G, D'Auria FD, Palamara AT. Attività antimicotica dell'olio essenziale di *Mentha suaveolens*. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.130-3.

Baldassarri L. Infezioni da GBS. Considerazioni sulle linee guida in Europa. In: Creti R, ed. Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*). p.64-8.

Barbaro MC, Bedetti C, Curianò CM, Romi R, Severini F, Giannella S. La zanzara tigre & Co, artropodi di interesse sanitario. Materiale didattico per le scuole primarie e secondarie di primo grado. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Materiali didattici per la scuola 1*).

Barbaro MC, Salinetti S, ed. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Dispense per la scuola 11/02*).

Barbaro MC, Salinetti S. A scuola sulle differenze di genere: un'introduzione. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Dispense per la scuola 11/02*). p.iii-iv.

Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*).

Belardelli F, Calamandrei G, Carella C, Condorelli G, Crescenzi M, Daidone MG, D'Alessandro F, Ferrantini M, Galli MC, Giacomini M, Meneguz A, Messa C, Migliaccio G, Moretti F, Petrini C, Picchio M, Podo F, Rizza P, Romero M, Salmona M, Visconti U, Lombardo C. European advanced translational research infrastructure in medicine (EATRIS). In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.208-13.

Bella A, Fontana G, Luzi P, Gruppo di lavoro sull'analisi organizzativa del CNESPS (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute). Analisi organizzativa del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) (gennaio 2008 - marzo 2009). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/14*).

Bellisario V, Rinaldi A, Alleva E. La valorizzazione della storia di un ente di ricerca per la promozione della cultura scientifica: ruolo dei saperi artigiani. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 8*). p.27-33.

Benigni R, Tcheremenskaia O, Worth AP. Computational characterisation of chemicals and datasets in terms of organic functional groups - a new toxtree rulebase. *JCR scientific and technical reports 2011*; EUR 24871 EN.

Berardi A, Lugli L, Rossi C, Fornaciari S, China M, Creti R, Baldassarri L, Venturelli C, Pedna MF, Ciccio M, Di Carlo C, Pedori S, Serra L, Sabatini L, Rossi MR, Ferrari F, Bidetti ML, Ferrari F. La rete di sorveglianza delle infezioni da streptococco  $\beta$  emolitico di gruppo B in Emilia Romagna. In: Creti R, ed. Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*). p.19-26.

Binetti R. Il nuovo regolamento. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.87-90.

Bogialli S, Ferretti E. Prodotti di degradazione delle cianotossine. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 1*). p.125-8.

Bogialli S, Lucentini L. Metodi di screening e conferma per la determinazione di cianotossine. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed.

Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.90-102.

Boglialli S, Nigro Di Gregorio F, Fuscoletti V, Di Pofi G. Determinazione di interferenti endocrini in acque grezze e trattate da destinare a consumo umano: una metodologia di analisi. In: Achene L, Boglialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*). p.27-37.

Boglialli S, Nigro Di Gregorio F, Fuscoletti V, Di Pofi G. Valutazione dei livelli di interferenti endocrini in acque grezze e trattate da destinare a consumo umano in diversi sistemi idrici italiani. In: Achene L, Boglialli S, Lucentini L, Pettine P, Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque da destinare al consumo umano in Italia: strumenti metodologici per un'indagine conoscitiva estesa a diversi sistemi idrici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/18*). p.38-44.

Bonadonna L, Bottoni P. Normativa nazionale. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.49-60.

Bonura A, Giacomazza D, Corinti S, Di Felice G, Gianguzza F, Colombo P. Fattore anti-LPS da *Parietaria judaica*. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.126-9.

Bozzuto G, Colone M, Toccaceli L, Stringaro A, Molinari A. Effetto del tea tree oil e del suo componente attivo Terpinen-4-olo sulla migrazione e l'invasione delle cellule di melanoma umano. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.85-8.

Brambilla G, De Virgilio G, Ferrelli RM, Penocchio G, ed. Aree di azione e formazione continua per la prevenzione primaria in medicina veterinaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/06*).

Brambilla G. Introduzione. In: Brambilla G, De Virgilio G, Ferrelli RM, Penocchio G, ed. Aree di azione e formazione continua per la prevenzione primaria in medicina veterinaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/06*). p.1.

Brambilla G. Viene prima l'uovo o la...diosina? In: Brambilla G, De Virgilio G, Ferrelli RM, Penocchio G, ed. Aree di azione e formazione continua per la prevenzione primaria in medicina veterinaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/06*). p.7-10.

Bravo E, Belardelli F, D'Agnolo G, Daidone MG, Lombardo C, Moretti F, Roazzi P, Parodi B, Petrini C, Spagnoli LG, Paradiso A. Ruolo di Alleanza Contro il Cancro (ACC) nella partecipazione italiana all'infrastruttura europea Bio-banking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI). In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.195-202.

Buonanno F, Angelici MC, Ortenzi C. Climacostolo: nuovo antibiotico? In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.134-42.

Cabella R, Attias L. Modelli di esposizione umana. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.62-5.

Cacioli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*).

Caiola S, Barca S, La Valle R, Di Giacomo I, Gallina A. Manuale operativo di radioprotezione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/28*).

Calamandrei G. Sviluppo del sistema nervoso e del comportamento: come gli ormoni modulano gli effetti dell'ambiente. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Dispense per la scuola 11/02*). p.1-11.

Capocaccia R, Berrino F, De Angelis R, Ferrantini M, Gatta G, Lombardo C, Micheli A, Nicoletti G, Spagnoli LG, Vercelli M, Sant M. European partnership for action against cancer. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.223-6.

Capocaccia R, Vercelli M, Paci E, Picci P. Rete nazionale dei registri tumori: indicatori e controllo del cancro in Italia. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.55-7.

Carere M. Valutazione della qualità dei sedimenti nei corpi idrici: attività istituzionale e di ricerca. In: Cacioli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.93-100.

Carratù B, Sanzini E. Integratori alimentari a base di piante ed estratti vegetali. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.197-200.

Cataldi L. Identità, proprietà chimico-fisiche e metodi d'analisi. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.33-40.

Ceci C, Macri S. Adolescenza: istruzioni per l'uso. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Dispense per la scuola 11/02*). p.12-20.

Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Inquadramento normativo delle applicazioni RFID in ambito ospedaliero. In: Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFid) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*). p.17-25.

Ciarrocchi M, Boniglia C, Giammarioli S, Sanzini E. Tutela dei consumatori affetti da allergie alimentari: presupposti e modalità di intervento. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/27*).

Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E, ed. L'agricoltura sociale come opportunità di sviluppo rurale sostenibile: prospettive di applicazione nel campo della salute mentale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/29*).

Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E. Introduzione. In: Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E, ed. L'agricoltura sociale come opportunità di sviluppo rurale sostenibile: prospettive di applicazione nel campo della salute mentale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/29*). p.1.

Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N. Agricoltura sociale come approccio innovativo nel campo della salute mentale. In: Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E, ed. L'agricoltura sociale come opportunità di sviluppo rurale sostenibile: prospettive di applicazione nel campo della salute mentale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/29*). p.2-7.

Cirulli F, Giarè F, Macri MC. Progetto sulla valutazione delle pratiche innovative di agricoltura sociale. In: Cirulli F, Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E, ed. L'agricoltura sociale come opportunità di sviluppo rurale sostenibile: prospettive di applicazione nel campo della salute mentale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/29*). p.40-5.

Citro G, Fais S. Rete nazionale su modelli sperimentali e e facilities animali. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.58-67.

Colone M, Mondello F, Calcabrini A, Toccaceli L, Angiolella L, Girolamo A, Mastrangelo N, Arancia G, Cassone A, Stringaro A. Meccanismo di azione e proprietà terapeutiche dell'olio essenziale di Melaleuca alternifolia su ceppi farmacosensibili e farmacosistenti di Candida albicans. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.120-5.

Colucci A, Luzi AM, Gallo P, D'Amato S, Pompa MG, ed. L'accesso al test HIV: risultati di un progetto di ricerca del Ministero della Salute svolto dall'Istituto Superiore di Sanità e dalle associazioni della Consulta di Lotta all'AIDS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/41*).

Colucci M, Di Giannuario A, Mastriota M, Pieretti S. Prodotti naturali ad attività analgesiche e antinfiammatorie. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.61-5.

Cresti R. Il dossier per un prodotto biocida. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.22-30.

Creti R, ed. Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*).

Creti R, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Recchia S, Parenti F, Knijn A, Orefici G, Gruppo di studio per la prevenzione dell'infezione neonatale da GBS. Rapporto conclusivo dello studio (2007-2010) sulle infezioni neonatali da GBS e dei sierotipi circolanti causa di malattia e isolati dallo screening microbiologico materno prenatale. In: Creti R, ed. Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*). p.3-18.

Da Cas R, Desiderio V, Lombardozi L, Orzella L, Pasquale L, Raschetti R. Prescrizione farmaceutica nella Regione Lazio. Analisi dei dati relativi al 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/11*).

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 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/36*).

D'Andrea I, Santarelli S, Alleva E, Branchi I. Importanza dei modelli sperimentali per lo sviluppo di interventi terapeutici innovativi: le basi biologiche dell'intervento precoce. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.38-45.

Davanzo F, Settimi L, Maiozzi P. Revisione della casistica esposta a essiccanti e antimuffa presa in esame dal centro antiveleni di milano nel 2005-2009. In: Stefanelli P, Settimi L, ed. Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/03*). p.18-23.

De Castro P, Marsili D, ed. Senza troppe messe in scena. Amilcare Carpi, Giorgio Bignami e Gianfranco Donelli raccontano i due Premi Nobel Ernst Boris Chain e Daniel Bovet. Intervista effettuata il 19 gennaio 2011 presso la Biblioteca del piano G dell'edificio centrale dell'ISS. Riprese e montaggio: Walter Tranquilli ed Edoardo Belardi. Voce fuori campo: Emanuele Borgognone. *I video storici dell'Istituto Superiore di Sanità* 2011;6.

De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 8).

De Castro P, Marsili D, Modigliani S. Premessa. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 8). p.1-2.

De Castro P. Le iniziative dell'Istituto Superiore di Sanità per la tutela e per la valorizzazione della memoria. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 8). p.39-47.

De Felice M, Morlino R, Fuselli S. Monitoraggio di un'area urbana di Roma: studio dell'andamento annuale e stagionale dei composti organici volatili. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.64-73.

De Mei B, Mattei D, Mattiacci delle Salette M, Benelli E. Informazione e comunicazione sul rischio. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Linee guida per la gestione del rischio. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 2*). p.30-43.

Della Libera S, Viaggiu E. Fenomeni tossici e impatto sulle acque per consumo umano in Italia. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 1*). p.37-46.

Della Seta M, Di Benedetto C, Leone L, Pizzarelli S, Siegmund U. ETHICSWEB technical guides. Manual for the creation of standards and guidelines for sharing information on knowledge organization systems on ethics and science. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/30*).

Dieterich M, De Masi S, Lacorte E, Mele A. Linea guida italiana sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.139-49.

Donelli G, Bignami G. Breve storia dell'Istituto Superiore di Sanità dal 1934 al 1999: luci e ombre di 65 anni di attività. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 8). p.3-25.

Dutto M, Severini F, Romi R. Guida per l'entomoprofilassi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/24*).



- Fabbri A, Travaglione S, Fiorentini C. Il CNF1 di Escherichia coli: una sostanza naturale di origine batterica con potenziali proprietà terapeutiche. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.56-60.
- Fagnani C, Toccaceli V, Patriarca V, Tarolla E, D'Ippolito C, Alviti S, Sereni S, Fantozzi L, Picardi A, Stazi MA. Influenze genetiche e ambientali sui tratti di tipo autistico: uno studio su popolazione gemellare. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.59-64.
- Ferrantini M, Casciello M, Lombardo C, Romero M, Belardelli F. TRANSCAN: ERA-NET on translational cancer research. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.188-94.
- Ferrelli RM. Formazione manageriale in ambito veterinario presso l'ISS: criticità e punti di forza. In: Brambilla G, De Virgilio G, Ferrelli RM, Penocchio G, ed. Aree di azione e formazione continua per la prevenzione primaria in medicina veterinaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/06*). p.15-21.
- Ferretti E, Bonadonna L. Valori di riferimento internazionali. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 1*). p.61-3.
- Fornarelli L. Valutazione dell'etichetta. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.66-70.
- Forte G, Petrucci F, Caimi S, Bocca B. Presenza di metalli allergeni in bigiotteria, piercing e colori per tatuaggi. In: Cacioli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.35-45.
- Funari E, Giustini M, ed. Annegamenti in Italia: epidemiologia e strategie di prevenzione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/13*).
- Gallo FR. Metodi di HPLC e HPTLC messi a confronto per la determinazione del fingerprinting della Lawsonia inermis L.. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.31-6.
- Garaci E. Presentazione. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.vii-ix.
- Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Alemanni C, Berrino F, Lombardo C, Coleman MP. Sopravvivenza per cancro nel mondo: il progetto CONCORD. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.220-2.
- Gauzzi MC, Purificato C, Sanseverino I, Del Cornò E, Belardelli F, Gessani S. Attività immunomodulatoria della vitamina D3 in cellule dendritiche umane. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto

Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.71-3.

Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Introduzione. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.1.

Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*).

Geraci A. Complessità in natura e salute umana. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.151-4.

Geraci S, Bonciani M. Normativa sull'assistenza in gravidanza e nel puerperio per le straniere. In: Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.48-62.

Giansanti D, Ferrarin M, Maccioni G, Grigioni M, Draicchio F, Dionisio P, Piantoni M, Morelli S. Rischio neuromuscolare degli operatori a videoterminale: progetto e applicazione di uno strumento innovativo per il monitoraggio dell'attività. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/21*).

Grandolfo M, Lariccia F, Andreozzi S, Spinelli A, ed. L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Puglia dagli anni '80 al 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/34*).

Grandolfo M, Pediconi M, Timperi F, Andreozzi S, Bucciarelli M, Spinelli A. L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia dalla legge ad oggi. In: Grandolfo M, Lariccia F, Andreozzi S, Spinelli A, ed. L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Puglia dagli anni '80 al 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/34*). p.3-12.

Grandolfo M, Spinelli A. Prevenzione dell'interruzione volontaria di gravidanza. In: Grandolfo M, Lariccia F, Andreozzi S, Spinelli A, ed. L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Puglia dagli anni '80 al 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/34*). p.13-9.

Grandolfo M. Consulteri familiari secondo il progetto obiettivo materno infantile: basi epistemologiche, epidemiologiche e operative. In: Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.3-34.

Gruppo di lavoro sul percorso nascita tra le donne straniere, Lauria L, Rubimarcia S, Andreozzi M, Buoncristiano M, Senatore S. Attività dei centri nascita partecipanti alle indagini. In: Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.116-35.

Ingelido AM. Biomonitoraggio di perfluorootanosulfonato e acido perfluorootanoico nella popolazione generale italiana. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.24-34.

Izzicupo F, Gainotti S, Massari M, Giusti A, Galeotti F, Di Fiandra T, Vanacore N, Raschetti R, Gruppo di lavoro GRAPES. Comunicazione della diagnosi di demenza: un'indagine condotta nei principali centri clinici italiani. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/38*).

Lariccia F, Grandolfo M. Abortività volontaria in Italia e in Puglia. In: Grandolfo M, Lariccia F, Andreozzi S, Spinelli A, ed. L'evoluzione dell'interruzione volontaria di gravidanza in Puglia dagli anni '80 al 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/34*). p.37-42.

Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*).

Lauria L, Forcella E, Lamberti A, Bucciarelli M, Andreozzi S, Grandolfo M. Indagini sul percorso nascita delle donne straniere. In: Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.65-115.

Lauria L. Premessa. In: Lauria L, Andreozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.iii.

Leopardi P. Valutazione della tossicità e genotossicità indotta *in vivo* nel topo da un contaminante alimentare: il furano. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.8-15.

Licitra L, De Maria R. Rete nazionale Progetto Start: stato dell'arte in oncologia. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.51-4.

Lista P, Condello M, Federici E, Civitelli G, Arancia G, Meschini S. L'alcaloide vegetale voacamina induce morte autofagica in cellule tumorali umane farmacoresistenti. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.89-92.

Lombardo C, Belardelli F. Programma 4. Promozione della collaborazione internazionale con particolare riferimento a quella europea. Introduzione. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.179-82.

Lombardo C, Bottero S, D'Alessandro F, Giacomini M, Giaquinto G, Guderzo A, Moretti F, Nasso N, Pesce G, Spagnoli LG, Belardelli F. TRAIN-training through research application Italian initiative. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.184-7.

Lucentini L, Albertano P, Ottaviani M. Indirizzi internazionali: water safety plan e alert level framework. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Linee guida per la gestione del rischio. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 2*). p.1-9.

Lucentini L, Chiarina L. Comunicazione tecnico-scientifica in recenti casi di emergenze idro-potabili: criticità e spunti di discussione. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.74-81.

Lucentini L, Ottaviani M, Albertano P, Mattiacci delle Salette M. Sistema nazionale di sorveglianza, allerta e gestione del rischio per il controllo delle cianotossine in acque destinate al consumo umano. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Linee guida per la gestione del rischio. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 2*). p.10-8.

Lucentini L, Ottaviani M, Albertano P. Piano dell'opera. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.xv-xxii.

Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Linee guida per la gestione del rischio. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 2).

Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1).

Luzzi I, Morace G, Filetici E, Baldassarri L, Mondello F. Test di efficacia per i disinfettanti. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.51-52.

Mancinelli R. Alcol, giovani e differenze di genere. In: Barbaro MC, Salinetti S, ed. Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Dispense per la scuola 11/02*). p.21-31.

Manciocco A, Zoratto F, Berry A, Branchi I, ed. Sperimentazione animale: aspetti teorici, normativi e applicativi della nuova Direttiva europea 2010/63. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/39*).

Marchini S. Tossicità ambientale e ruolo nella valutazione del rischio. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.71-7.

Marsili D. I video storici dell'Istituto Superiore di Sanità prodotti dal Settore Attività Editoriali. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 8*). p.77-96.

Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Il laboratorio di prova dell'Istituto Superiore di Sanità per i test di immunità elettromagnetica su dispositivi medici esposti a segnali RFId. In: Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFId) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*). p.26-37.

Mele A, D'Angelo F, De Masi S, Lacorte E, Panel multidisciplinare di esperti. Disturbi specifici dell'apprendimento. Consensus Conference. Roma, 6-7 dicembre 2010. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG). Consensus Conference 2011*;3.

Mele A, De Masi S, Vanacore N, Lacorte E, Gruppo di lavoro SNLG. Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti. *Linea guida. Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) 2011*;21.

Melino S, Nepravishta R, Mondello F, Petruzzelli M, Paci M. Peptidi antimicrobici: una naturale difesa dell'organismo e una potenziale terapia. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.101-4.

Melino S, Sabelli R, Iorio E, Paci M. Composti organici naturali contenenti zolfo estratti dall'aglio: studi sul meccanismo d'azione per la prevenzione e la terapia del cancro. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto

Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.81-4.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Rafaniello C, Traversa G, Gruppo di lavoro Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria in corso di pandemia influenzale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/32*).

Milana MR, Denaro M, Feliciani R, Maggio A, Maini A, Padula G. CAST Project. Guidelines for the application of the Regulation (EC) 2023/2006 to the supply chain of materials and articles intended to come into contact with food. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/37*).

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 2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/15*).

Mondello F, Girolamo A, Cassone A. Oli essenziali: ruolo e prospettive d'uso nelle infezioni fungine. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.110-9.

Montagna MT, Rella A, Cuna T, Loconsole D, Caggiano G, Clericò L, Pascazio F, Romano F, Vimercati A, Sambati G, Montagna O, Laneve AM, Laforgia N, Loverro G, Selvaggi L, Creti R. Infezioni neonatali da streptococco di gruppo B (GBS) in Puglia, 2007-2009. In: Creti R, ed. Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*). p.41-8.

Morace G, Fazzi P, Ilari R, Salvatore M, Caiola S. Guida operativa per la manipolazione di materiali a rischio biologico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/31*).

Morassi E. Gestione degli Esperimenti di Ricerca Biomedica in Laboratorio - GERBIL. Un caso concreto di gestione dei requisiti per una WebApp dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/25*).

Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*).

Musmeci L, Agrimi U, De Virgilio G. Prefazione. In: Brambilla G, De Virgilio G, Ferrelli RM, Penocchio G. Aree di azione e formazione continua per la prevenzione primaria in medicina veterinaria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/06*). p.iii-iv.

Musmeci L. Premessa. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 1). p.xiii-xiv.

Napolitani F, Bedetti C. La collezione ISS di strumenti scientifici di interesse storico: intervista a Giacomo Monteleone. In: De Castro P, Marsili D, Modigliani S, ed. Storia e identità di un ente di ricerca. L'Istituto Superiore di Sanità attraverso racconti e testimonianze orali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 8*). p.49-75.

Occhigrossi A, Nuccetelli C. Monitoraggio biologico di militari e civili in zone contaminate da uranio impoverito: rassegna critica degli studi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/16*).

Orrù MA. Destino e comportamento ambientale di una sostanza: scenari di esposizione. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto

Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.78-83.

Ottaviani M, Mattiacci delle Salette M, Lucentini L. Piani di risposta all'emergenza. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Linee guida per la gestione del rischio. Volume 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35*,Pt 2). p.19-21.

Palazzino G. Studi di sostanze naturali con attività terapeutica da piante dalla medicina tradizionale: le specie di Hypoxis. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.23-30.

Paradiso A, Migliaccio G. Rete nazionale biobanche per l'oncologia. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.40-5.

Parmiani G, Proietti E. Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.46-50.

Pasetto R. Sviluppo di un'indagine epidemiologica in un sito inquinato: lo studio dei lavoratori del petrolchimico di Gela. In: Cacioli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.16-23.

Perin S, Zoppini C, Hassibi P, Marini F, Podestà AF, Rossi F, Scalfaro C, Farina C. Streptococcus agalactiae in donne gravide immigrate a Milano. In: Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/07*). p.59-63.

Pietrantoni A, Tinari A, Ammendolia MG, Dofrelli E, Puzelli S, Fabiani C, Donatelli I, Superti F. Attività della lattoferrina bovina sull'infezione da virus influenzale. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.143-7.

Pricci F, Belardelli F, Garattini S, Palmieri G, Romero M, Santoro A, Villa M, Lombardo C. Partecipazione a ECRIN - European Clinical Research Infrastructures Network. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.203-7.

Proietti E. Applicazione della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale: studio dei meccanismi e proof-of-concept nell'uomo. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.126-30.

Puccinelli C. Diatomee come indicatori degli ecosistemi acquatici di transizione. In: Cacioli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.82-92.

Radice P, Varesco L, Podo F, Bignami M. Network nazionale italiano tumori eredo-famigliari (InTEF). In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.68-73.

Ricceri L, De Filippis B, Fuso A, Laviola G. Effetti neurocomportamentali di una dieta arricchita con colina in un modello murino della sindrome di Rett. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.46-51.

Roazzi P. Portale di Alleanza contro il cancro. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.34-5.

Romano E, Macri S, Laviola G. Ruolo dell'interazione tra melatonina e ormoni sessuali in un modello murino di disordini dello spettro autistico ASD (Autism spectrum disorder). In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.52-8.

Romano P, Crescenzi M. Rete nazionale di bioinformatica oncologica (RNBIO). In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.74-83.

Romi R. Test di efficacia per i rodenticidi. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.46-50.

Rubbiani M. Requisiti del dossier per un prodotto biocida. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.15-21.

Salvatore G. Propedeutica chimica alle proprietà biologiche e terapeutiche degli oli essenziali. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.7-12.

Sant M, Capocaccia R, Allemani C, Lombardo C, Berrino F. Eurocare-5: cancer registry based project on survival and care of cancer patients in Europe. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.214-9.

Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFID) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*).

Sbrenni S, Mattei E. Introduzione. In: Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFID) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*). p.1-4.

Sbrenni S, Toscano F. Diffusione della tecnologia RFID sul territorio nazionale: valutazione della qualità percepita. In: Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFID) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*). p.10-6.

Sbrenni S. Tecnologie di identificazione automatica applicate al settore dei dispositivi medici: analisi della letteratura. In: Sbrenni S, Mattei E, ed. Gestione dei dispositivi di identificazione a radiofrequenza (RFID) in ambiente ospedaliero. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/40*). p.5-9.

Scaravelli G, De Luca R, Vigilano V, Bolli S, Mayorga JM, Spoletini R, Fiaccavento S, D'Aloja P. Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Attività nel 2005. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/02*).

Scardala S, Stefanelli M, Vichi S. Fioriture di cianobatteri tossici in acque dolci: un approccio integrato per la valutazione e la gestione del rischio. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di

Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.46-63.

Scattoni ML, Michetti C, De Felice A, Ricceri L. Modelli animali di autismo: un approccio traslazionale. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.7-16.

Serafino A, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, Moroni N, Psaila R, Pierimarchi P. Effetto stimolatorio dell'olio essenziale di eucalipto sull'immunità innata cellulo-mediata. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.50-5.

Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Urbani E, Maiozzi P. Sistema informativo sulle esposizioni pericolose e le intossicazioni: casi rilevati nel 2007. Secondo rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/26*).

Settimi L, Urbani E, Cossa L, Maiozzi P. Prodotti contaminati con dimetilfumarato notificati al sistema comunitario di informazione rapida (RAPEX) nel 2008-2010. In: Stefanelli P, Settimi L, ed. Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/03*). p.24-30.

Spettoli D, Lupi C, Basevi V, Baronciani D, Battaglia S, Battagliarin G, Bersani F, De Palma A, Donati S, Maselli V, Melega C, Rizzo N, Ronconi A, Senatore S, Verdini E, Viviani D. *Mortalità e morbosità materna in Emilia-Romagna. Rapporto 2001-2007*. Dossier 2011;212.

Spinelli A, Sacchetti G, Baglio G, Lauria L. Donne immigrate in Italia. In: Lauria L, Androozzi S, ed. Percorso nascita e immigrazione in Italia: le indagini del 2009. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/12*). p.35-47.

Stefanelli P, Girolimetti S, Dommarco R. Metodologie analitiche per la determinazione del dimetilfumarato. In: Stefanelli P, Settimi L, ed. Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/03*). p.6-10.

Stefanelli P, Girolimetti S, Santilio A, Dommarco R. Dimetilfumarato in prodotti essiccanti: risultati dell'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2009. In: Stefanelli P, Settimi L, ed. Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/03*). p.11-7.

Stefanelli P, Settimi L, ed. Sorveglianza e prevenzione delle esposizioni a dimetilfumarato in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/03*).

Stefanelli P. Dimetilfumarato in prodotti essiccanti: metodiche e risultati. In: Caciolli S, Musmeci L, ed. Seminari del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/23*). p.1-7.

Taruscio D, Colombi M, Polizzi A, Zambruno G, Zotti P, Gruppo di lavoro della linea guida. *Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie. Linea guida. Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) 2011*.

Taruscio D, ed. Il Registro nazionale e i registri regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/20*).

Testai E, Di Consiglio E. Tossicità per l'uomo e ruolo nella valutazione del rischio. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.53-61.



Toma L. Test di efficacia per gli insetticidi. In: Bascherini S, Rubbiani M, ed. Convegno Aspetti tecnici e applicativi nella valutazione di un prodotto biocida. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2010. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/10*). p.41-5.

Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Mattei E, Giansanti D, Maccioni G, Bartolini P. Piattaforma tecnologica per il telemonitoraggio di parametri cardiovascolari mediante servizio SMS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/22*).

Vella S, De Lorenzo F. Comunicazione e strutture informative in oncologia. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.26-30.

Vella S, Falzano L. Approccio socio-assistenziale alle problematiche del paziente oncologico anziano. In: Moretti F, Lombardo C, Pierotti MA, Spagnoli LG, Belardelli F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2009-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/01*). p.21-5.

Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*).

Venerosi A, Chiarotti F. Introduzione. In: Venerosi A, Chiarotti F, ed. Autismo: dalla ricerca al governo clinico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/33*). p.1-2.

Veschetti E, Abis PP, Meucci L, Palumbo F. Trattamenti per la rimozione di cianobatteri e loro metaboliti. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 1*). p.116-24.

Vetrugno V, Puopolo M, Giampaolo A, Chelucci C, Zanusso G. Analisi del rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jacob attraverso prodotti medicinali plasmaderivati. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/08*).

Viaggiu E, Morabito R, Della Libera S. Specie tossiche. In: Lucentini L, Ottaviani M, Gruppo nazionale per la gestione del rischio cianobatteri in acque destinate a consumo umano, ed. Cianobatteri in acque destinate a consumo umano. Stato delle conoscenze per la valutazione del rischio. Volume 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/35,Pt 1*). p.11-25.

Virmani A, Gaetani F, Koverech A, Laviola G. Ruolo di composti naturali come il coenzima Q10 nella terapia della neurotossicità associata al Parkinson. In: Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. Primo Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità Roma, 23-25 marzo 2009. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*Rapporti ISTISAN 11/19*). p.191-3.

## ATTI DI CONGRESSO

Baldinelli F, Babsa S, Maresca C, Busani L, Scavia G, ed. VI Workshop Nazionale di Epidemiologia Veterinaria. L'epidemiologia veterinaria nel contesto di "one world, one health". Orvieto, 1-2 dicembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi* 11/C8).

Basevi V, Morciano C, Todros T, Donati S, Baglio G, Laricchiuta P, Di Mario S, Spettoli D. Presentazione e introduzione delle linee guida SNLG-ISS gravidanza fisiologica e taglio cesareo. In: 87. *Congresso SIGO, 19. Congresso AGUI, 52. Congresso AOGOI. Donna oltre le pari opportunità: sociali, professionali... biologiche. Atti*; 25-28 settembre 2011; Palermo. 2011.

Bombelli C, Bozzuto G, Altieri B, Giansanti L, Stringaro A, Colone M, Toccacieli L, Formisano G, Mancini G, Molinari A. Mechanism of internalization of cation liposomes in human glioblastoma cells. In: 10. *Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.205-6.

Bonadonna L, Romano Spica V. SPA recreational waters and wellness: state of the art and new perspectives for public health. In: 4. *International Conference Swimming Pool and SPA - Research and Development on Health, Air and Water Quality Aspects of the Man-made Recreational Water Environment. Proceedings*; March 15-18, 2011; Porto. 2011.

Bortolin E, Boniglia C, Della Monaca S, Gargiulo R, Fattibene P. Le sigarette come dosimetri fortuiti negli incidenti radiologici. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.244-57.

Bozzuto G, Colone M, Condello M, Ruggieri P, Toccacieli L, Molinari A. Migration and invasion behaviours of tumor cells. In: 10. *Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.161-2.

Bozzuto G, Toccacieli L, Mazzoleni S, Galli R, Molinari A. Migratory and invasive behaviour of cancer stem cells from glioblastoma patient. In: 10. *Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.297-8.

Brambilla G, De Filippis SP, De Felip E, di Domenico A, Sarnelli P, Anastasio A, Cortesi ML. Dioxin-like congeners distribution in milk and edible tissues of naturally exposed dairy buffaloes. In: 31. *International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2011). Proceedings*; August 21-25, 2011; Brussels. 2011.

Caciolli S, Giovannangeli R, Musmeci L, ed. Convegno nazionale Salute ed ambiente in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5-6 dicembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi* 11/C9).

Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Mattei E, Bartolini P, Mele F. An algorithm for the detection of atrial fibrillation using the pulse oximetric signal. In: *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2011). Proceedings*; January 26-29, 2011; Rome. 2011. p.429-32.

Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Electromagnetic compatibility of portable RF emitters in unquos health environment: regulatory issues. In: 29. *Progress in Electromagnetics Research Symposium (PIERS 2011). Proceedings*; March 20-23, 2011; Marrakesh. 2011. p.1765-9.

Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Bartolini P, Corazza I, Boriani G. Which resolution for reliable ECG P-wave analysis in atrial fibrillation? In: *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2011). Proceedings*; January 26-29, 2011; Rome. 2011. p.385-8.

Ciofi Degli Atti M, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Rizzo C. Patologie autoimmuni nelle pre-adolescenti italiane e vaccinazione anti HPV. In: *Congresso della Società italiana di immunologia e allergologia pediatrica (SIAP). Atti*; 1-2 aprile 2011; Benevento. 2011.

Coclite D, Ferrelli RM, Napoletano A, De Virgilio G. Valutazione di follow-up del cambiamento professionale e organizzativo come risultato di un corso ISS. In: *6. Conferenza nazionale GIMBE. L'approccio di sistema alla clinical governance. Abstract book*; 11 febbraio 2011; Bologna. 2011.

Colone M, Marelli G, Unfer V, Bozzuto G, Molinari A, Stringaro A. Effects of myo-inositol on sperm motility. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.301-2.

Colone M, Tortora M, Meifang Z, Zhou M, Ashokkumar M, Cavalieri F, Stringaro A. Study of synthesis, uptake and biocompatibility of microcapsules and microbubbles in breast adenocarcinoma cells. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.233-4.

Condello M, Meschini S, Formisano G, Arancia G. The autophagic process as revealed by microscopic techniques. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.303-4.

Cortesi ML, Chirollo C, Anastasio A, Sarnelli P, De Filippis SP, di Domenico A. Policlorodibenzodiossine (PCDD), policlorodibenzofurani (PCDF), e policlorobifenili diossina-simili (DL-PCB) in latte, mozzarella, siero, e ricotta di bufale allevate in Campania. In: *21. Convegno dell'Associazione Italiana Veterinari Igienisti (AIVI). Il sistema europeo sulla sicurezza alimentare: risultati e prospettive. Atti*; 8-10 giugno 2011; Lastra a Signa. 2011.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggieri P, ed. XX Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C10*).

D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Fetal cardiac bypass analysis by means of correlation dimensions. In: *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2011). Proceedings*; January 26-29, 2011; Rome. 2011. p.489-95.

Fattibene P, De Angelis C, Risica S. Non medical imaging exposures: un nuovo e vasto campo di applicazione dei principi di giustificazione e ottimizzazione della radioprotezione. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.286-301.

Fattibene P, Della Monaca S, Viscomi D, Bassinet C, Bortolin E, De Angelis C, Schuhmacher H, Trompier F, Wieser A, Woda C. Dosimetria retrospettiva fortuita con componenti di telefoni cellulari. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.225-42.

Floridia G, Censi F, Tosto F, Marra M, Falbo V, Taruscio D. The Italian external quality assessment in classical cytogenetics: state of the art. In: *13. Annual Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS). Abstracts*; May 11-14, 2011; Rome. 2011.

Fruttini L, Curti M, Motta S, Toni F. Performance and quality indicators in BIBLIOSAN, the Italian Biomedical Research Library Network. In: Katsirikou A, ed. *3. Qualitative and Quantitative Methods in Libraries International Conference (QQML 2011). Proceedings*; May 24-27, 2011; Athens. 2011.

Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Benedetti MD, Chiò A, Filippini G, Logroscino G, Mazzaglia G, Pugliatti M, Santuccio C, Trotta F, Tartaglia L, Raschetti R. Sindrome di Guillain-Barré e vaccinazione antinfluenzale. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggieri P, ed. XX Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C10*). p.41-2.

Galeotti F, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 5. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 novembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C5*).

Gentile AE, Luzi I, Taruscio D, ed. 3. Convegno Nazionale Medicina narrativa e malattie rare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 giugno 2011. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C2*).

Gucci PMB, Coccia AM, Paradiso R, Briancesco R, Semproni M, Bonadonna L. Valutazione e determinazione delle concentrazioni di microrganismi aerodispersi in differenti ambienti indoor. In: Morselli L, ed. *Ecomondo 2011. Atti dei seminari*; 9-12 novembre; Rimini. Rimini: Maggioli editore; 2011.

Herzke D, Huber S, Bervoets L, D'Hollander W, Hasjlova J, Brambilla G, De Filippis SP, de Vogt P. Perfluorinated alkylated substances in vegetables and fruits collected in four European countries; PERFOOD. In: *31. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2011). Proceedings*; August 21-25, 2011; Brussels. 2011.

Lagorio S, Vecchia P. A case-study of the complex relationships between science and law. In: *10. International Conference of the European Bioelectromagnetic Association (EBEA 2011). Abstracts*; February 21-24, 2011; Rome. 2011. p.10.

Lagorio S. Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza e rischio di tumori: la valutazione della IARC. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.16-20.

Larsson MA, D'Amato M, Cubadda F, Raggi A, Gustafsson JP, Persson I, Kleja DB. Vanadium leaching from converter lime and speciation in soil: A long term field study. In: *11. International Conference on the Biogeochemistry of Trace elements (ICOBTE 2011). Proceedings*; July 3-7, 2011; Firenze. 2011.

Maggini M, Ruggeri P, ed. V Convegno Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7-8 marzo 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C1*).

Mancini L, Rosermann S, Aulicino FA, Carere M, Miniero R, Marcheggiani S. Clostridium perfringens vitality as an ecotoxicity test for measuring the lead concentration in the sediment. In: *6. International Conference on Remediation of Contaminated Sediments. Proceedings*; February 7-10, 2011; New Orleans. 2011.

Marsili D, Harari R, ed. Seminario internacional Cambio Climático, Ambiente y Salud. Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador, 28-30 de Noviembre de 2011. Edición bilingüe: español e italiano. Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C7*).

Molinari A, Bozzuto G, Toccaceli L, Arancia G, Grieco P, Marra M, Zappavigna S, Novellino E, Abbruzzese A, Caraglia M. Effects of urotensin II receptor on the migratory and invasive potential of human prostate adenocarcinoma LNCaP cells. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.329-30.

Molinari A, Condello M, Bozzuto G, Viceconte N, Saccoccio S, Tempera G, Arancia G, Agostinelli E. Chloroquine enhances the cytotoxic effect of the enzymatic oxidation products of spermine on human melanoma cells (M14). In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.207-8.

Molinari A, Formisano G, Toccaceli L, Caforio MP, Luchetti L, Di Silvio D, Tarzia A, Caprari P. Red blood cell changes during aging under blood bank conditions: biochemical, rheological and ultrastructural studies. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.331-2.

- Monini M, Babsa S, Ruggeri FM, Lavazza A, Cordioli P, Brocchi E, ed. 4. Workshop nazionale di virologia veterinaria. Brescia, 9-10 giugno 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C3*).
- Nuccetelli C, D'Alessandro M, Risica S, Trevisi R. Dose gamma da materiali da costruzione: stime con un room model avanzato, analisi della robustezza dell'indice I della guida RP 112 e valutazioni radioprotezionistiche. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.206-13.
- Pecci R, Meleo D, Zuppante F, Pacifici L, Bedini R. Microtomography analysis of biomaterials for bone graft. In: *Micro-CT User Meeting. Abstract Book*; April 13-15, 2011; Leuven. 2011. p.234-8.
- Pocchiarri M, Graziano S. Terapia delle encefalopatie spongiformi trasmissibili: attualità e prospettive. In: *38. Congresso nazionale LIMPE. Atti*; 5-8 ottobre 2011; Venezia. 2011.
- Polichetti A, Pozzi R. Airport security body scanners in a precautionary perspective. In: *10. International Conference of the European Bioelectromagnetics Association (EBEA 2011). Technical Program*; February 21-24, 2011; Roma. 2011.
- Polichetti A. Radiazioni ottiche non coerenti: descrittori del rischio e valori limite di esposizione. In: Nicolini O, Di Liberto R, Nataletti P, Peretti A, ed. *Convegno nazionale dBaincontri2011. Laser e radiazioni ottiche artificiali non coerenti. Valutazione, prevenzione, protezione, esperienze. Atti*; 21 settembre 2011; Modena. 2011. p.31-48.
- Pressello MC, De Angelis C, Rauco R, Aragno D, Betti M, Viscomi D, Santini E. Application of a new formalism for dose determination in tomotherapy HiArt. In: *International Symposium. Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS). Proceedings, Vol 1*; November 9-12, 2010; Vienna. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2011. p.263-72.
- Pulkrabova J, Hradkova P, Lacina O, Hlouskova V, Poustka J, Herzke D, D'Hollander W, Brambilla G, Hajslova J. Perfluorinated contaminants in food of animal origin: survey in 4 European Regions. In: *31. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2011). Proceedings*; August 21-25, 2011; Brussels. 2011.
- Rauci U, Rossi R, Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, De Nisco A, Pirozzi N, Gruppo di studio multicentrico sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria. Sindrome di Stevens-Johnson associata a farmaci e vaccini in pediatria. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggieri P, ed. *XX Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (ISTISAN Congressi 11/C10). p.80.*
- Risica S, Farulla A. Novità in radioprotezione approvate o in discussione al Gruppo di esperti ex art. 31 del trattato EURATOM. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.243-57.
- Risica S, Giussani A. Studi sulla biocinetica di <sup>137</sup>Cs in madri in allattamento evidenziano differenze nella biodisponibilità di <sup>137</sup>Cs da diverse tipologie di alimenti e interazioni con il metabolismo del potassio. In: *Convegno nazionale di radioprotezione. Radiazioni naturali e artificiali nell'ambiente. Atti (2 volumi)*; 12-14 ottobre 2011; Reggio Calabria. 2011. p.180-90.
- Schiavi E, Colone M, Tortora M, Barletta B, Butteroni C, Corinti S, Di Felice G, Cavalieri F, Stringaro A. Interaction between lysozyme microspheres and innate immune system. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.225-6.
- Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Fracassi A, Severgnini P, Miceli G, Sesana F, Rebutti I, Maiozzi P, Urbani E, Cossa L. Incidenti associati all'uso di metam sodio, metam potassio e dazomet identificati dal sistema nazionale di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari nel 2005-2011. In: 28.

Congresso nazionale dell'Associazione italiana igienisti Industriali (AIDII). Atti; 22-24 giugno 2011; Ravenna. 2011.

Spinelli A, Galeone D, De Mei B, Lamberti A, Nardone P, Baglio G, Cattaneo C, Buoncristiano M, Menzano MT, Scotti MT, Silani MT, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. I bambini italiani sono obesi? Favorire le alleanze e l'integrazione per prevenire le malattie cardiocerebrovascolari. In: *12. Conferenza nazionale di sanità pubblica (SiTi). Atti*; 12-15 ottobre 2011; Roma. 2011.

Taruscio D, Granata O, Carbone P, ed. Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Network Italiano Promozione Acido Folico. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 24 novembre 2011. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (*ISTISAN Congressi 11/C6*).

Vavala E, Colone M, Ragno R, Paris L, Angiolella L, Stringaro A. Essential oil from *Mentha suaveolens* (EOMS) induces morphological alterations in *C. albicans*. In: *10. Multinational Congress on Microscopy (MCM 2011). Proceedings*; September 4-9, 2011; Urbino. 2011. p.353-4.

Wang G, D'Avenio G, Daniele C, Grigioni M. Spatial correlation in mechanical heart valve leakage jets. In: *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2011). Proceedings*; January 26-29, 2011; Rome. 2011. p.L2209(1).

Zuppante F, Pecci R, Marinozzi F, Bini F, Marinozzi A, Bedini R. MicroCT evaluation of human bone; preliminary results. In: *Micro-CT User Meeting. Abstract Book*; April 13-15, 2011; Leuven. 2011. p.208-13.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, luglio-settembre 2010 (n. 3)*