



# RAPPORTI ISTISAN 14|17

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2013



ATTIVITÀ  
ISTITUZIONALE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità  
sui risultati dell'attività svolta nel 2013**

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**14/17**

Istituto Superiore di Sanità

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2013.**

2014, x, 515 p. Rapporti ISTISAN 14/17

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 2014. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2013.

*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 2013.**

2014, x, 515 p. Rapporti ISTISAN 14/17 (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 2014 programmes. Finally, a list of publications produced in 2013 is included.

*Key words:* Annual reports, Istituto Superiore di Sanità, Public health

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Fabiola Giuliano, Giovanni Caricati, Paola Ciccarelli (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 2013*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 14/17).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



# 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.....	9
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.....	25
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	48
Attività internazionali.....	50
<b>Parte 2</b>	
<b>ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI</b> .....	59
<b>Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria</b> .....	61
Reparto Ambiente e traumi.....	63
Reparto Antiparassitari.....	63
Reparto Bioelementi e salute.....	64
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	64
Reparto Chimica tossicologica.....	64
Reparto Epidemiologia ambientale.....	65
Reparto Epidemiologia molecolare.....	65
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	65
Reparto Igiene delle acque interne.....	66
Reparto Igiene dell'aria.....	66
Reparto Meccanismi di tossicità.....	66
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness.....	67
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura.....	67
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	68
Reparto Sostanze e preparati pericolosi.....	68
Reparto Suolo e rifiuti.....	69
Reparto Tossicologia genetica.....	69
<b>Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze</b> .....	70
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative.....	72
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	72
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	75
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	76
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	77
Reparto Neurobiologia molecolare.....	77
Reparto Neurologia sperimentale.....	78

Reparto Neuroscienze comportamentali .....	79
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia .....	81
Reparto Terapia genica e cellulare.....	81
<b>Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare .....</b>	<b>83</b>
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie .....	85
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica .....	87
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche .....	88
Reparto Cellule staminali ed endotelio .....	89
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi .....	90
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche .....	91
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate .....	91
Reparto Immunoregolazione .....	93
Reparto Immunoterapia sperimentale .....	97
Reparto Lipidi e arteriosclerosi.....	98
Reparto Metodologie trasfusionali.....	99
Reparto Oncologia medica .....	101
Reparto Oncologia molecolare .....	102
<b>Dipartimento del Farmaco .....</b>	<b>103</b>
Reparto Farmaci antitumorali .....	106
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping .....	107
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali.....	107
Reparto Farmacologia cardiovascolare.....	108
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale .....	109
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus .....	109
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	110
Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici.....	110
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere.....	111
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione.....	112
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione.....	112
Reparto Ricerca per la salute del bambino.....	113
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali.....	114
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I .....	115
<b>Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate .....</b>	<b>117</b>
Reparto Epatiti virali .....	120
Reparto Epidemiologia .....	122
Reparto Immunità antinfettiva .....	123
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche .....	127
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche .....	129
Reparto Malattie immunomediate .....	130
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali .....	132
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	133
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati .....	133
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	133
Reparto Micosi superficiali e sistemiche .....	136
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) .....	136
<b>Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.....</b>	<b>139</b>
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica.....	142
Reparto Alimentazione .....	142
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute .....	143
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti .....	143
Reparto Dietetica .....	143
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione .....	144
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali .....	144
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana.....	144
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari.....	145
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina.....	145
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti .....	145
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche.....	146

Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria.....	146
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti .....	146
Reparto Zoonosi virali .....	147
<b>Dipartimento di Tecnologie e salute .....</b>	<b>148</b>
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti .....	156
Reparto Bioingegneria cardiovascolare .....	156
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti .....	156
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	157
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	157
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute .....	158
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	158
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi .....	159
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale .....	159
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	159
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	159
Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina .....	160
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi.....	160
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche .....	160
<b>Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS .....</b>	<b>162</b>
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo .....	169
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia .....	170
Reparto Patogenesi dei retrovirus .....	170
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani .....	170
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	171
<b>Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute .....</b>	<b>173</b>
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida .....	181
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	187
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari .....	189
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	196
Reparto Epidemiologia genetica.....	199
Reparto Farmacoepidemiologia .....	200
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva .....	215
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti .....	217
Reparto Salute mentale.....	225
Ufficio di Statistica.....	228
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA) .....	231
<b>Centro nazionale delle sostanze chimiche .....</b>	<b>232</b>
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio .....	240
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori .....	241
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele.....	241
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.....	242
<b>Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici .....</b>	<b>244</b>
Reparto Prodotti biologici.....	246
Reparto Vaccini batterici .....	247
Reparto Vaccini virali.....	248
<b>Centro nazionale Malattie Rare .....</b>	<b>250</b>
Reparto Farmaci orfani .....	257
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici .....	258
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione .....	258
Reparto Test genetici.....	258
<b>Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) .....</b>	<b>259</b>
<b>Centro Nazionale Sangue .....</b>	<b>262</b>
Area giuridico-amministrativa .....	276
Area sanitaria.....	277
<b>Centro Nazionale Trapianti.....</b>	<b>279</b>
Area analisi e valutazione statistiche .....	281

Area medica.....	282
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali .....	282
Area sistema informativo trapianti.....	282
<b>Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale .....</b>	<b>283</b>
Settore I – Servizio Biologico.....	285
Settore II – Servizio Sperimentazione animale.....	286
<b>Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali .....</b>	<b>287</b>
Settore I – Informatica.....	293
Settore II – Documentazione .....	293
Settore III – Biblioteca .....	293
Settore IV – Attività Editoriali.....	294
<b>Uffici della Presidenza .....</b>	<b>295</b>
Segreteria del Presidente.....	295
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	297
Ufficio Stampa.....	298
Unità di bioetica .....	299
<b>Direzione Generale .....</b>	<b>301</b>
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali .....	302
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.....	318
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori.....	324

### Parte 3

<b>PROGETTI SPECIALI .....</b>	<b>327</b>
Accordo di collaborazione AIFA-ISS .....	329
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	334
Malattie rare .....	335
Oncoproteomica .....	336
Accordo tra ISS e <i>National Library of Medicine</i> (NLM): formazione medica e servizi sanitari.....	338
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale.....	338
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all’infrastruttura europea per la ricerca clinica ( <i>European Clinical Research Infrastructures Network</i> , ECRIN) .....	341
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	343
Banca di campioni biologici .....	345
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l’analisi in particolar modo nell’ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, <i>data mining</i> .....	348
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia..	350
Controllo dei dispositivi medici.....	350
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 .....	352
<i>EU Joint Action: health examination survey</i> .....	354
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT).....	356
Il nodo nazionale di <i>Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure</i> (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche.....	359
Il nodo nazionale di <i>European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine</i> (EATRIS) e la rete italiana IATRIS.....	362
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	365
Il volo di Pegaso .....	369
Incidenti in ambienti di civile abitazione .....	370
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	371
Lotta al doping sportivo .....	376
OKkio alla salute .....	378
Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia.....	380
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	382

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie .....	384
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER) .....	386
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta .....	390
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS .....	391
Registro nazionale AIDS (RAIDS) .....	392
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita .....	395
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori .....	397
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC) .....	400
Registro nazionale della legionellosi .....	402
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate .....	404
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 .....	407
Registro nazionale gemelli .....	409
Registro nazionale malattie rare .....	412
Ricerca per la salute globale .....	414
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) .....	418
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS .....	421
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP) .....	423
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario .....	426
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net) .....	429
Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir .....	431
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia .....	433
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita .....	435
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini .....	437

#### Parte 4

<b>ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI</b> .....	441
Articoli di rivista .....	443
Monografie e contributi in monografie .....	490
Rapporti tecnici .....	493
Atti di congresso .....	502



## 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 e 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 e 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 2013 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 900 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 del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti, cinque Centri Nazionali e un Organismo 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 (AMPP); Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN); Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM); Farmaco (FARM); Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate (MIPI); Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA); Tecnologie e Salute (TES).

Ad essi si aggiungono cinque Centri: il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), il Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche (CSC), il

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB), il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). 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 (CNT), una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale, e il Centro Nazionale Sangue (CNS), 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 2013 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto. L'attuale fase di Commissariamento dell'ISS, iniziata a luglio 2014, e le problematiche ad essa connesse hanno portato ad un ritardo nella pubblicazione dei sopracitati dati.

**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 Salute, 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: infatti, con DM 21 novembre 1987 n. 528, si attua, ad opera di un regolamento interno, 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 e 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) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l’autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l’istituzione del “Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC” (art. 5) (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 12 del 15 gennaio 2008);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto Superiore di Sanità, con l’istituzione del “Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare” (articolo unico, comma 1) e l’istituzione del “Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici” (articolo unico, comma 2) (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 296 del 21 dicembre 2007);
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: “Modifica dell’allegato A al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità”, con la determinazione delle dotazioni organiche dell’ISS (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008);
- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell’articolo 1, comma 519, della Legge n. 296 del 2006, con l’autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008);
- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003 recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità, con l’istituzione del Centro nazionale malattie rare (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008);
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l’istituzione dell’Organismo di valutazione e accreditamento (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell’1 agosto 2008);
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003 e successive modificazioni e integrazioni, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità, contenente l’organizzazione della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, della direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche e, nell’ambito della Direzione generale, l’istituzione e l’organizzazione dell’Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori (*Gazzetta Ufficiale – Serie generale* n. 66 del 20 marzo 2009);

- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno  
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009);
- DL.vo 28 giugno 2012 n. 106: riordino dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute, a norma dell'articolo 2 della Legge 4 novembre 2010, n.183  
(*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 13 luglio 2012).

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 (ASL).

## Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

Il 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 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 malattia 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'esauritiva 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 (PA); 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 (SBGSA), 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 sei e dieci 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 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 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 particolare 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 e 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 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 e 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 2013.

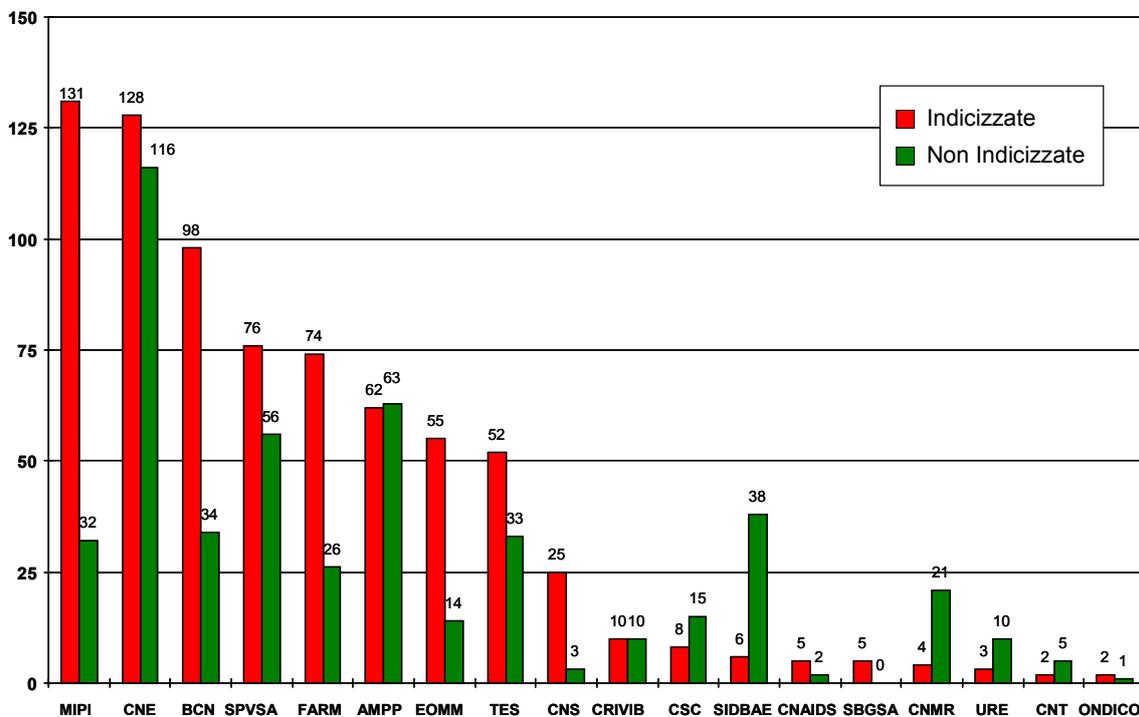


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2013 suddivise per struttura

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

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2013 è riportato in Figura 3.

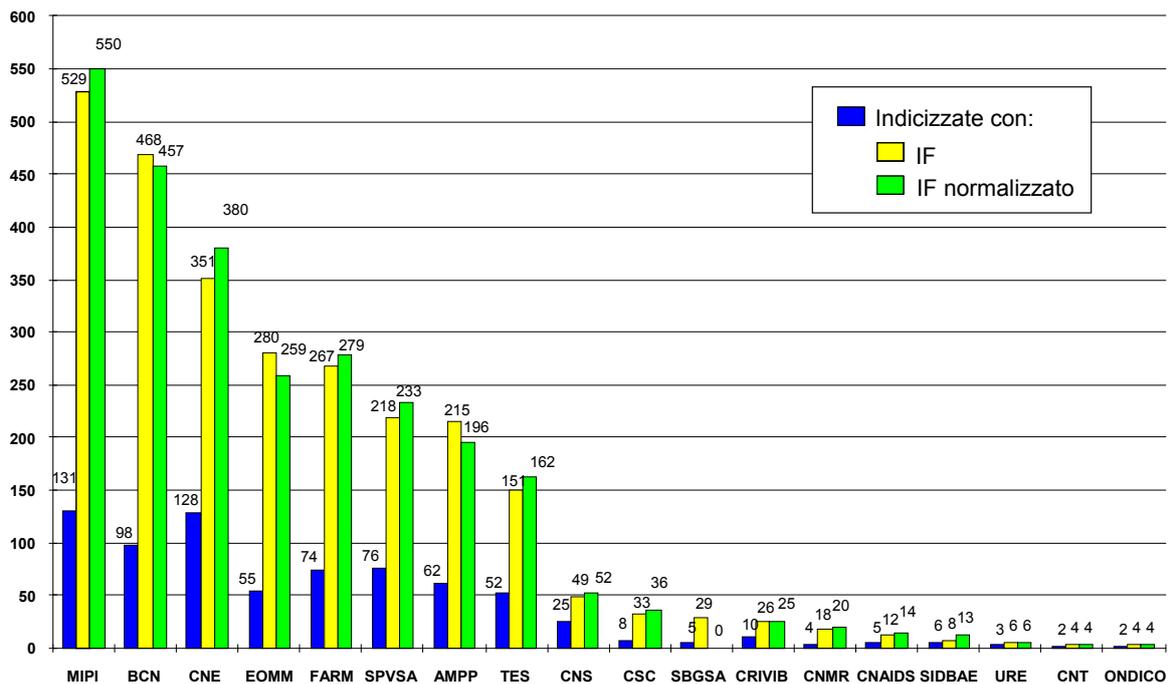


Figura 2. Pubblicazioni 2013 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

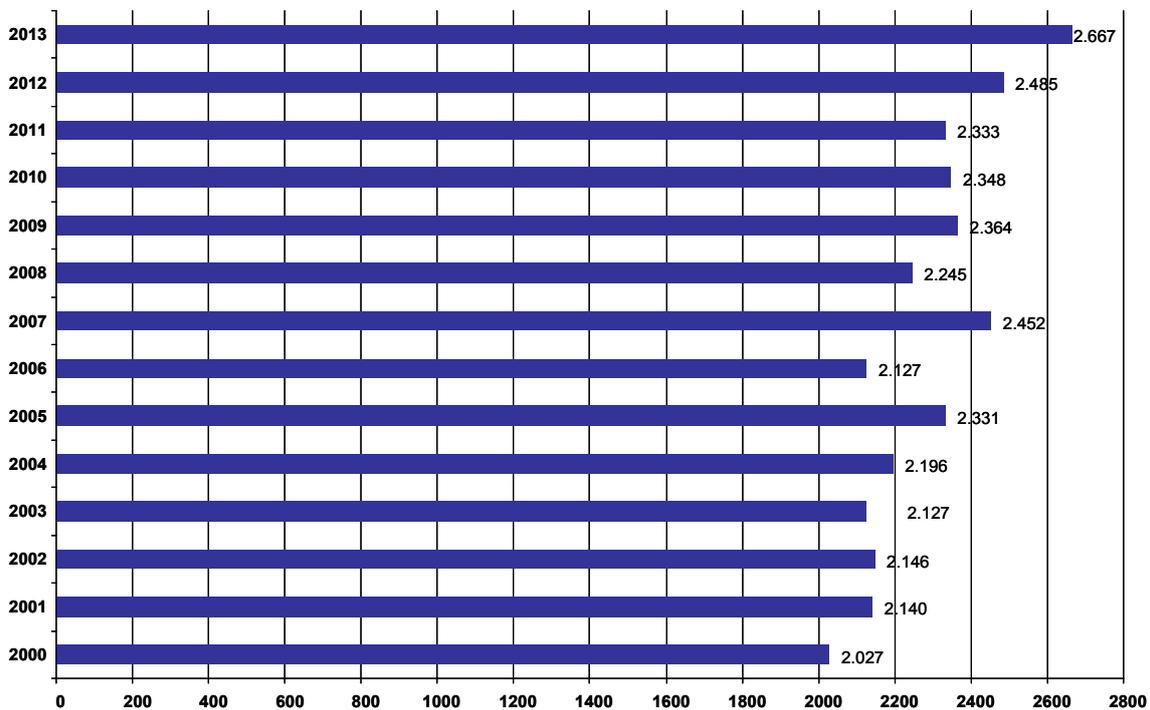


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2013

## 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).

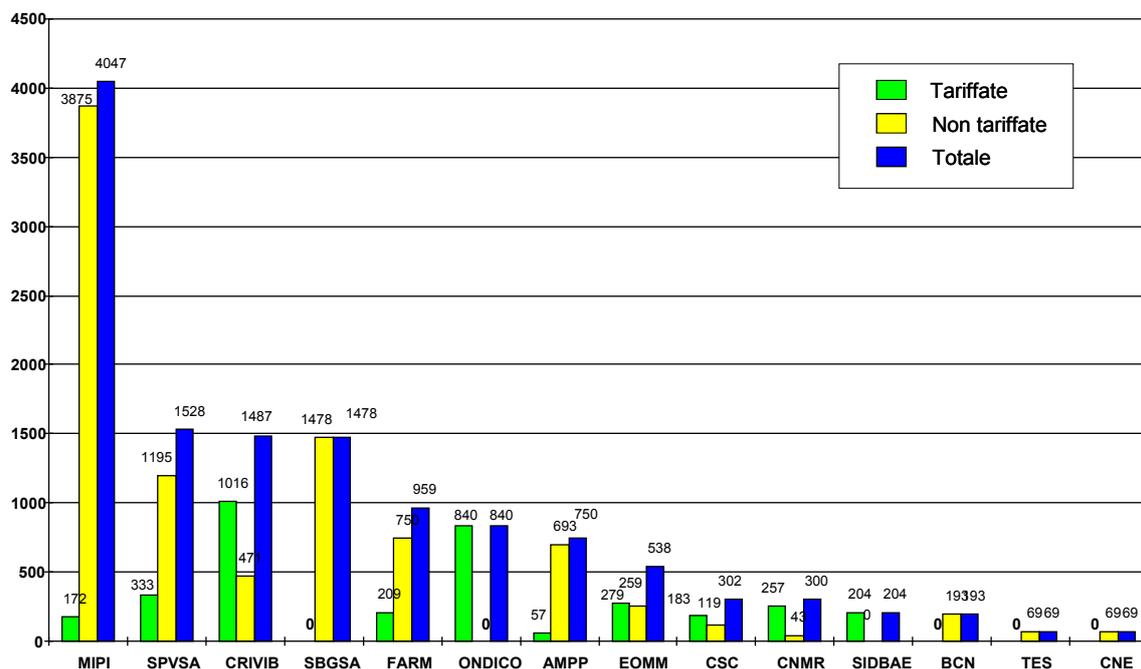
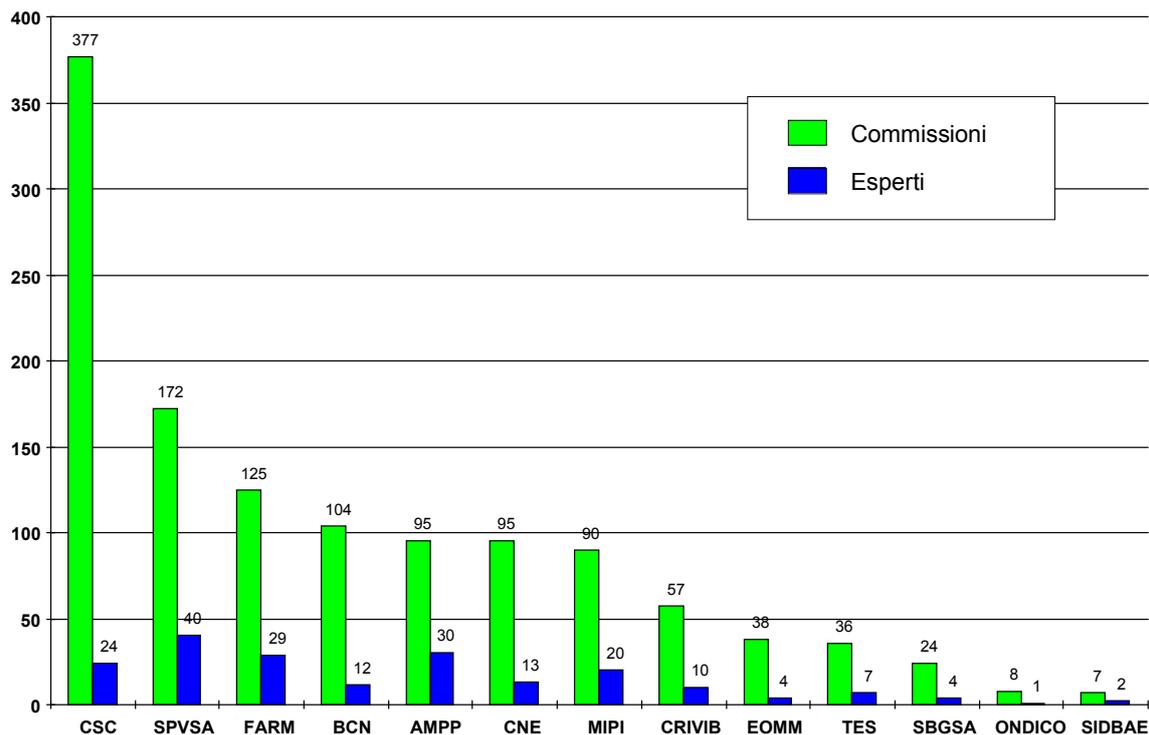


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi



**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 Multitattamento 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. 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 specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

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*.

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

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.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un

parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel Paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Inoltre, nel 2013 l'ISS ha avuto l'incarico di svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema MUOS (*Mobile User Objective System*) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL) e, a tale scopo, ha costituito un Gruppo di Lavoro interdipartimentale che ha agito in sinergia con altre istituzioni centrali (ISPRA) e locali (Arpa Sicilia).

Riguardo alla problematica della sigaretta elettronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della Salute ha attivato una task force coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013, a seguito delle note vicende riguardanti il cosiddetto "Metodo Stamina", la Commissione ha discusso approfonditamente sui criteri che dovrebbero essere seguiti per la sperimentazione di terapie cellulari. Da tale discussione è scaturito il proposito di pubblicare sui siti di ISS e AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) i requisiti (in termini di razionale, evidenze precliniche, modalità di preparazione, ecc.) identificati al riguardo dalla Commissione.

## 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'ISS 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 *Problem-Based Learning* (PBL), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (WHO *Collaborating Centre for*

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

L'attuale veste giuridica dell'ISS quale ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) 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.

### **Proposta di una Scuola Nazionale di Sanità Pubblica (SNSP)**

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 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 ASL, 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 SNSP veniva descritta con le seguenti ulteriori specifiche:

- 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 avrebbero collaborato in fase 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 e esterna.
  - Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni e 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.
  - Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuissero 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 desiderassero 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 affine, 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 di Bari. Nel 2009-2010 inoltre è stata avviata una collaborazione con il Libero Istituto Universitario Carlo Cattaneo (LIUC) di Castellanza 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'Ufficio Relazione Esterne (URE).

In Figura 6 vengono riportati i dati sulla attività di formazione svolta nel 2013.

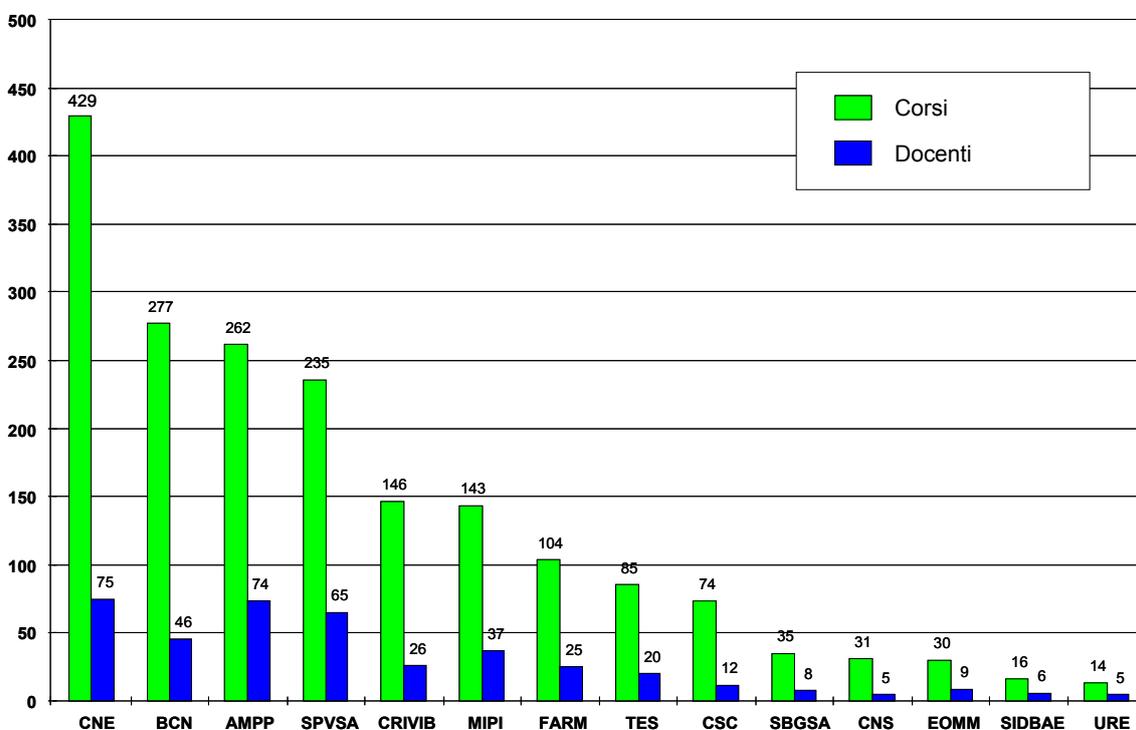


Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

## Scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità

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 e 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 e 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.

## **Nuova sanità pubblica e approccio didattico andragogico**

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

Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo al quale la funzione formativa dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della specializzazione. Si tratta, pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i quattro grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi

paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del marketing sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle ASL.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica abbia richiesto 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 caratteristiche fondamentali che l'ISS ha introdotto, sperimentato e diffuso nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale, in ossequio ai principi della didattica per adulti (andragogia).

I metodi innovativi citati sono stati ovviamente accompagnati dall'introduzione di tecnologie 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 azione per il prossimo futuro.

## **Principali attività di formazione dal 1988 al 2012**

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 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 continuamente 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 (Educazione Continua in Medicina – ECM).

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

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative derivano da un processo di *benchmarking* internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle best practice per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al Network Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (*Towards Unity for Health*, TUFH), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region*, ASPHER) 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 stakeholder coinvolti nella gestione delle attività in oggetto. Nell'anno 2009 è stata presentata la bozza del primo accordo di convenzione per un percorso di formazione dei Medici di Medicina Generale della Regione Toscana su tematiche ambientali.

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

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

Per la formazione a distanza è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo *open source*) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata, Libera Università di Castellanza), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi che sono stati effettivamente erogati nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU).

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

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 (Master Med) 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 sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001 anche per l'anno 2011.

Il campo di applicazione dell'SGQ per l'anno 2010 era stato riformulato come segue: "Progettazione, organizzazione, gestione e erogazione di convegni e corsi di formazione istituzionali e dipartimentali dell'ISS. Progettazione e 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 stati 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, ASL, 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 Centro Nazionale Malattie Rare (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 e 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 Centro per la formazione permanente e l'aggiornamento del personale del servizio sanitario della Regione Sicilia (CEFPAS, 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 ai Medici di Medicina Generale (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 i 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 e 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 i 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. Per l'anno 2011 è ipotizzato lo svolgimento di un workshop presso l'Istituto con il coinvolgimento, oltre all'URE e al Centro di Todi, anche del Ministero della Salute e del Reparto di Salute Mentale del CNESPS-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 la FADOI e con il 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 e hanno iniziato il percorso formativo a distanza, seguiti da un facilitatore per gruppo. I gruppi in base alle possibilità lavorative dei partecipanti si sono potuti avvalere di una modalità di fruizione: asincrona, caratterizzata da alta interazione tra i partecipanti (unità bisettimanali) e dal continuo supporto e stimolo del facilitatori, oppure di una modalità di interazione con aula virtuale.

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

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

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

Nel corso del 2009-10 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 ALS. Il corso semestrale offerto 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 e 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.

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 12/04/2011 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 e 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 stato 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. Come richiesto dal sistema ECM, l'ISS ha provveduto a inviare entro la data del 30 ottobre 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 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.
- 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.
- 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.
- Nel mese di dicembre 2011 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2012.
- Nel corso del 2011 l'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.
- 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.

- 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 31/12/2010 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'appropriate gestione del rischio clinico.
- 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 i MMG della ASL di Arezzo su tematiche di salute e ambiente. Sono stati formati i formatori (MMG) per l'utilizzo del metodo didattico PBL.
- La collaborazione con il CNMR dell'ISS ha generato nel 2010 lo sviluppo congiunto di un corso destinato ai MMG e PLS sul "Sospetto diagnostico e la comunicazione efficace". 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.
- 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.
- 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 la FADOI, il LIUC di Varese e con l'Università di Medicina di Firenze.
- È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione degli studenti con laurea triennale e quinquennale.
- Sono proseguite nel 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 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.
- Relativamente al Programma Italo-Egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), sono continuate nel 2011 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.
- Nel corso del 2011 è stato acquisito e sperimentato dall'URE un sistema di gestione elettronico per la rilevazione delle presenze ai convegni.

## Attività di formazione dell'ISS – Anno 2013

### *Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM*

Nel mese di aprile 2013 sono scaduti i termini dell'accREDITAMENTO provvisorio, l'ISS è in attesa di ricevere la comunicazione ufficiale della visita di audit da parte di AGENAS, al fine di dare avvio alla nuova fase di accREDITAMENTO cosiddetto standard.

Le attività di formazione dell'anno 2013 sono state accREDITATE secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta:

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2013 sono stati 34, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 24.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2013, è stato pari a 51 eventi di cui 15 di tipo congressuale.

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2013, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 61 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.734 partecipanti.

Nell'anno 2013 sono stati attivati due corsi FAD che termineranno a fine marzo 2014 e che al momento registrano un numero totale di 70 partecipanti; si è inoltre svolto un corso FAD iniziato alla fine del mese di ottobre 2012 e terminato a fine giugno 2013, il quale ha registrato un numero complessivo di 1.083 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2013, sono state organizzate 59 manifestazioni con un'affluenza di circa 6.000 partecipanti.

Nel mese di dicembre 2013 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di audit sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2014.

### *Attività di formazione in collaborazione con Ministero della Salute, Regioni, Aziende sanitarie, strutture ISS, Università e società scientifiche*

#### – Ministero della Salute

- Il progetto CCM “Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione”, approvato nel 2011, è stato attivato a partire dal maggio 2012 con la identificazione dei responsabili regionali. Al progetto hanno aderito 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma. Nel corso del 2013 si sono svolti regolarmente i due workshop previsti (il n. 2 e il n. 3) che si prefiggevano i seguenti obiettivi:

- Identificare strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni.
- Identificare potenziali strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale.

Sono stati abbozzati due percorsi formativi (come risultato atteso dal progetto) attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:

- Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/1997 orientato alla prevenzione.
- Percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

L'ultimo workshop (n. 4) è previsto per il gennaio 2014 e il convegno conclusivo per il febbraio 2014.

- Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della CE dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 Paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Come preparazione alla stesura del contratto, il Capo Ufficio dell'URE è stato invitato a partecipare al *Kick-Off Meeting* del progetto svoltosi ad Atene nei primi mesi del 2013.
- Nell'ottobre 2013 è stato organizzato con il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione) il convegno "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" allo scopo di valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla suddetta conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012, promossa dall'ISS e dalla AUSL 1 Regione Umbria, con il patrocinio del Ministero della Salute. Nel corso del convegno è stato illustrato il quadro nazionale sui DCA e lo stato dell'arte regionale riguardante i) l'attivazione di tavoli tecnici regionali per il recepimento delle raccomandazioni della Cc ii) l'inclusione dei DCA nei piani strategici e operativi regionali iii) la promozione di iniziative di formazione e/o informazione sui DCA, nelle 15 Regioni e nella P.A. di Trento che hanno risposto all'indagine di valutazione promossa dall'URE/ISS e coordinata dal GISM Liguria. I responsabili di alcuni centri DCA aziendali nelle macroregioni del Nord, del Centro e del Sud hanno illustrato le attività dei centri e i progetti attivati per contrastare i DCA. Infine, sono state presentate le prospettive di intervento dell'ISS sul tema dei DCA in termini di formazione, ricerca epidemiologica e attivazione di un network tecnico scientifico nazionale con possibile apertura anche internazionale.
- È stato rinnovato, su richiesta del Ministero della Salute, il documento di accordo 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 siglata a fine 2011 ha visto, nell'anno 2013, la partecipazione del personale URE a una serie di seminari di alta specializzazione organizzati dal Ministero della Salute su tematiche di management dei servizi.

– Regione Piemonte

La Regione Piemonte con propria determina del 19 giugno 2013 ha istituito un corso di formazione denominato "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di direzione di Struttura Complessa" organizzato da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'ISS.

Il progetto formativo ha come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse. L'attività formativa consentirà ai partecipanti di acquisire le competenze utili a gestire e risolvere problemi organizzativi, economici e gestionali e a conoscere e utilizzare gli strumenti di valutazione degli esiti delle scelte intraprese anche in termini di qualità dei servizi erogati.

La prima edizione del corso è già stata attivata nel mese di dicembre 2013 con l'adesione di 30 partecipanti provenienti da strutture del servizio sanitario della Regione Piemonte e si concluderà nell'aprile 2014.

– Regione Sardegna

Nel 2013 sono continuate le attività di supporto tecnico-scientifico nell'ambito della convenzione con la Regione Sardegna (già 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. La collaborazione ha incluso diversi incontri relativi allo sviluppo del sistema ECM regionale come utile scambio tecnico-scientifico per il futuro ruolo di provider standard dell'ISS.

– Regione Toscana

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della Salute della Regione Toscana dal titolo: “La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)”. Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Durante l'anno 2013 si è prospettata l'organizzazione di un workshop in ISS per delineare i requisiti del sistema informativo delle case della salute e, a seguire, disegnare e attuare un corso di formazione generalizzabile alle Regioni che hanno attivato strutture similari alla casa della salute. Workshop e corso sono programmati per l'anno 2014.

– ASL di Carbonia

Nel 2013, nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia (Regione Sardegna), è stato organizzato e condotto un “Progetto di sviluppo delle competenze manageriali e progettuali per la tutela della salute pubblica” nel Dipartimento di Prevenzione della ASL di Carbonia. Il progetto, finalizzato a sviluppare competenze di progettazione, gestione e valutazione di interventi per la tutela della salute pubblica, ha previsto un percorso di formazione-azione con un primo incontro in plenaria con i partecipanti, un periodo di Formazione sul Campo (FSC) con sviluppo di progetti di intervento (*Project Work*) a cura di gruppi di lavoro costituiti durante la prima giornata residenziale e un incontro finale in plenaria, a distanza di sei mesi dal primo incontro, per la presentazione dei progetti sviluppati dai gruppi di lavoro. Il percorso formativo ha coinvolto tutti gli operatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL ricompresi nelle Aree di Sanità Pubblica e Veterinaria, SIAN e SPRESAL, per un totale di 70 unità. Il progetto ha consentito di focalizzare l'attenzione sugli aspetti del Piano Nazionale della Prevenzione miranti a migliorare la costo-efficacia dell'organizzazione, sul modello di gestione adottato dal Piano Regionale della Prevenzione, sullo sviluppo di un metodo di programmazione partecipata che contrasti il lavoro “a compartimenti stagni” e che, al contrario, si incentri su un modello a rete con una cabina di regia che assicuri una conduzione integrata e coerente dei progetti e che valorizzi le funzioni di promozione della salute.

– 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) sono stati effettuati incontri con il Presidente SIASS per delineare future attività di collaborazione sempre nell'ambito della formazione su tematiche di salute e ambiente.

- Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping (Dipartimento del Farmaco, ISS)  
Il Corso Master Antidoping erogato in modalità e-learning “La tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping”, è stato organizzato dal Reparto di Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping del Dipartimento del Farmaco dell’ISS in collaborazione con l’Ufficio Relazione Esterne dell’ISS, in base alla convenzione sviluppata tra l’ISS e la “Commissione per la Vigilanza sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive” (CVD) del Ministero della Salute. Il Master si è posto come finalità la formazione dei professionisti sanitari esperti in tematiche inerenti la prevenzione del doping e la tutela della salute nelle attività sportive. Il Corso, Master, suddiviso in 4 Moduli didattici, è stato articolato su 12 Unità relative ai seguenti argomenti:
  - Modulo 1. Inquadramento generale del fenomeno doping
  - Modulo 2. Farmaci e sostanze vietate nell’attività sportiva
  - Modulo 3. I percorsi diagnostici e i controlli antidoping
  - Modulo 4. Le strategie per la prevenzione del doping

Il Corso è stato offerto gratuitamente agli MMG, a Medici specialisti di Medicina dello Sport tesserati Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) e a Medici dello Sport dell’SSN. L’evento formativo è stato accreditato per il rilascio di 36 crediti ECM. L’approccio formativo che ha caratterizzato il corso è il risultato di una rielaborazione del metodo didattico per adulti promosso dall’ISS in funzione dei nuovi media e rappresenta il punto di forza delle attività formative a distanza. Il metodo didattico adottato si è ispirato ai principi dell’apprendimento per problemi, cioè il PBL, che si caratterizza per essere il motore di un processo di apprendimento che i singoli partecipanti attivano anche attraverso la definizione di propri obiettivi di apprendimento specifici e la comprensione e soluzione di un problema, ispirato al contesto professionale dei partecipanti. Il problema è stato finalizzato a stimolare i partecipanti al confronto con le proprie esperienze professionali e conoscenze pregresse e all’identificazione dei bisogni formativi personali in relazione alla problematica proposta. Attraverso lo studio del materiale didattico selezionato dagli esperti e la ricerca di ulteriore materiale scientifico per raggiungere i propri obiettivi di apprendimento, i partecipanti hanno acquisito nuovi elementi di conoscenza e nuove capacità per la risoluzione del problema stesso. Le domande poste alla fine del caso, hanno orientato il processo di apprendimento verso un approccio applicativo e le parole chiave fornite hanno stimolato la ricerca autonoma di materiale di studio. Il corso è stato erogato grazie alla piattaforma open source di formazione a distanza dell’Istituto, eduiss.it, gestita dall’Ufficio Relazioni Esterne. Il corso è stato strutturato per un basso livello di interazione, in modalità asincrona.

Il corso ha avuto 1.083 partecipanti iscritti che hanno avuto la possibilità di accedere all’intero percorso dimostrando di possedere tutte le caratteristiche richieste di ordine tecnologico e/o professionale. 617 sono stati i partecipanti che lo hanno concluso con successo ottenendo i relativi crediti ECM previsti. Il Corso è stato complessivamente valutato bene dai partecipanti. La valutazione della qualità percepita di tutti i moduli mette in evidenza un generale apprezzamento dei principali aspetti didattici proposti, sia in quanto a chiarezza degli obiettivi, qualità educativa, efficacia dell’intervento formativo, tempo dedicato rispetto alle ore di impegno previste, qualità del supporto tecnico, qualità della piattaforma. Sono state inoltre raccolte osservazioni in merito a punti di forza e criticità del corso master. Gli aspetti positivi identificati dai partecipanti sono stati in particolare sull’utilità dell’argomento trattato e quindi della rilevanza, l’apprezzamento per la qualità e il grado di aggiornamento del materiale proposto, il generale interesse suscitato dai moduli. Anche gli aspetti più tecnici sono stati apprezzati, quali la chiarezza della struttura, delle istruzioni, degli obiettivi, dei materiali, delle

informazioni offerte dai moduli; e più in generale la modalità di Formazione a Distanza, che ha consentito una facilità di fruizione dalla propria abitazione o postazione di lavoro, secondo una tempistica più adatta alle proprie esigenze, e con la possibilità di consultare il materiali anche off-line.

Nel corso dell'erogazione del corso è stato inoltre effettuato un tutoraggio dei partecipanti che mostravano difficoltà tecniche nella gestione del percorso formativo o intervenendo in risoluzione di problematiche tecniche che non permettevano all'utente di andare avanti ma che non venivano segnalati all'apposita segreteria tecnica. Questa attività ha permesso a decine di partecipanti di portare avanti con successo il proprio percorso formativo.

Il Master è stato offerto sul territorio nazionale ed ha ricevuto iscrizioni da professionisti di quasi tutte le regioni italiane (unica eccezione il Trentino-Alto Adige) ed è stato possibile accedere al corso anche dall'estero (con due i partecipanti residenti in Svizzera che hanno partecipato al corso).

– CNS-ISS

Un accordo specifico è stato siglato con il Centro Nazionale Sangue per il supporto allo sviluppo di un corso di formazione a distanza sul Plasma Master File.

– FADOI

All'interno di un accordo di collaborazione tra ISS e Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) che ha previsto la realizzazione di due corsi e-learning, è stata avviata una sperimentazione diretta a facilitare i docenti nella fase di preparazione di materiali appropriati al contesto didattico del PBL in Moodle (Tabella 1).

**Tabella 1. Modello di costruzione collaborativa di un corso PBL-FAD**

<b>Fasi costruzione corsi PBL a distanza</b>	<b>Strumenti di Moodle utilizzati</b>
Identificazione degli obiettivi di apprendimento che guidano la costruzione del corso in relazione alla problematica proposta.	Scambio attraverso forum per l'identificazione degli obiettivi di apprendimento. Selezione di quelli prioritari attraverso feedback.
Costruzione del problema: formulazione dello scenario e del caso da presentare all'inizio del percorso formativo.	Scambio attraverso forum per condivisione sulla struttura di massima del problema. Stesura tramite Wiki.
Ricerca e produzione di materiale didattico: raccolta, condivisione nel gruppo e selezione dei materiali coerenti con gli obiettivi di apprendimento, che devono fornire le informazioni utili per arrivare a una possibile soluzione del problema.	Caricamento dei materiali raccolti nel database, loro valutazione attraverso un feedback per selezionare quelli di maggior rilevanza da proporre all'interno dei corsi. La ricerca può avvenire tramite un blocco RSS, impostando dei criteri di ricerca sulle principali banche dati sanitarie.
Costruzione dei materiali di supporto: elaborazione della bibliografia e sitografia di riferimento. Stesura di una dispensa didattica che fornisce la sintesi delle principali tematiche affrontate nel corso.	Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni. Caricamento dei link tramite database strutturato come ambiente di bookmarking. Stesura della dispensa tramite Wiki.
Costruzione della soluzione al problema: presentazione di una soluzione al problema che deve servire ai partecipanti per il confronto con quelle da loro prodotte.	Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni. Stesura della soluzione tramite Wiki.
Elaborazione delle domande per il test di valutazione: definizione dei quesiti della prova finale coerentemente con gli obiettivi di apprendimento.	Scambio attraverso forum per condivisione e integrazioni.

I docenti hanno così lavorato a distanza, usando gli strumenti messi a disposizione dalla piattaforma utilizzata per l'erogazione dei corsi stessi.

I docenti, medici specialisti in medicina interna e infermieri professionali, già partecipanti a corsi e-learning con il PBL e/o precedentemente formati sul PBL stesso, hanno potuto sfruttare le opportunità di confronto e di condivisione tra pari che caratterizzano sia il PBL, sia l'ambiente costruttivista di Moodle, costruendo i percorsi formativi tramite l'utilizzo delle risorse della piattaforma, come forum, database, feedback, wiki, all'interno dello stesso spazio destinato ai futuri corsi.

Attraverso lo scambio di conoscenze, la definizione e la ricerca condivisa delle soluzioni didattiche e contenutistiche più appropriate, i docenti hanno acquisito progressivamente e rapidamente autonomia tecnologica e metodologica, pur avvalendosi della continua supervisione dei metodologi dell'ISS.

Nell'arco di tre mesi (gennaio – marzo 2013) sono stati così progettati ed efficacemente costruiti due corsi in modalità *e-learning* (erogazione marzo 2013 – marzo 2014), accreditati ECM:

- “Professione case manager”. Obiettivi formativi:
  - Definire le caratteristiche del paziente fragile e a rischio di dimissione difficile
  - Identificare gli elementi essenziali che permettono una valida integrazione tra ospedale e territorio
  - Descrivere ruolo e funzioni del personale sanitario ospedaliero e territoriale nell'attivazione dei servizi necessari a una dimissione appropriata
  - Descrivere le procedure caratterizzanti l'interazione e la comunicazione tra medico ospedaliero e medico di medicina generale ai fini di una corretta dimissione
- “La continuità assistenziale”. Obiettivi formativi:
  - Descrivere il ruolo del Case Management nel percorso clinico-assistenziale del paziente affetto da Stroke in fase acuta.
  - Descrivere le caratteristiche del percorso clinico-terapeutico assistenziale per pazienti affetti da Stroke.
  - Definire gli elementi essenziali per la valutazione della qualità e dell'efficienza dell'assistenza erogata attraverso il Case Management sia nell'ottica della presa in carico dei pazienti sia dell'organizzazione dei servizi.

Entrambi i corsi, diretti a tutte le professioni sanitarie, richiedono ai partecipanti un impegno di 16 ore e hanno previsto l'interazione con un facilitatore e con gli esperti su alcuni dei passi del PBL.

Nello specifico, ai partecipanti è richiesto di: analizzare il problema e di individuare i propri obiettivi di apprendimento e di caricarli in piattaforma (feedback formativo del facilitatore); preparare una soluzione del problema (1° prova certificativa, valutazione da parte degli esperti); superare un test a risposta multiple (2° prova certificativa).

I due corsi per la tipologia dell'offerta formativa attiva offrono 1,5 crediti per ogni ora di fruizione ovvero il completamento di ognuno dei due corsi da diritto al rilascio di 24 Crediti formativi.

L'offerta dei corsi ha avuto inizio a partire dal 23 marzo 2013 fino al marzo 2014.

I corsi sono stati offerti a pagamento per la cifra di euro 80 ciascuno, per il recupero di parte dei costi sostenuti per la preparazione dei materiali, gestione della piattaforma e facilitazione del processo formativo.

Al 31 dicembre 2013 il numero di iscritti era di 23 per “Professione case manager” di cui 5 avevano già terminato il corso e di 20 per “La continuità assistenziale” di cui 9 avevano già terminato il corso.

- Corso FAD “Terapie educative del sovrappeso e dell’obesità in età evolutiva”. È iniziata una collaborazione con il Dipartimento del Farmaco” – Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.
- Corso FAD “Scenari di sistemi integrati: la promozione della salute e la gestione delle patologie croniche in età adulta”. È iniziata una collaborazione con il Centro per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.
- Corso FAD “Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l’ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita”. È iniziata una collaborazione Dip. BCN – Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare per lo sviluppo di un corso FAD che sarà erogato nel 2014.

– Università “Sapienza”

È continuata la collaborazione con l’Università “Sapienza” di Roma (Facoltà di Psicologia 1 e 2) per la gestione delle attività di tirocinio e stage e supervisione con la partecipazione nel 2013 di due studenti rispettivamente 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.

Nel corso del 2013 è stato organizzato il III seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica, nell’ambito della collaborazione esistente tra l’Università “Sapienza” e l’Istituto.

L’organizzazione dell’evento che ha visto la presenza di oltre cento ospiti in aula Bovet è avvenuta grazie all’attiva collaborazione e alla capacità organizzativa dei dottorandi del triennio e si è incentrata sui temi dell’integrazione e della ricerca, ponendo in risalto l’approccio multidisciplinare della Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2012/2013, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

Lecture magistrali sono state tenute dal Dr. Stefano Vella: “Dalla Lotta all’AIDS alla salute Globale”, e dal Dr. Salvatore Geraci su: “La sanità pubblica come frontiera dell’inclusione. L’evento coorganizzato tra le due Istituzioni è stato aperto e concluso dalla Direzione Scientifica dell’evento nelle persone del Dr. Giovanni De Virgilio e del Prof. Gianfranco Tarsitani. Specifica pubblicazione contenente gli abstract di tutti le linee di studio è stata distribuita ai partecipanti.

– Università degli Studi di Salerno

A seguito dell’accordo di collaborazione siglato nel 2012 con il Centro Interdipartimentale per la Ricerca di Diritto, Economia e Management della Pubblica Amministrazione dell’Università degli Studi di Salerno, CIRPA, è stato organizzato in loco un corso per l’utilizzo del metodo didattico Problem Based Learning applicato a percorsi di formazione manageriale in sanità.

## Attività di formazione a livello internazionale

### *Liberia*

Sono proseguite nel corso del primo trimestre del 2013 le attività inerenti l'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 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 2013 la Facoltà, in base al nuovo curriculum sviluppato grazie al progetto e approvato dal Senato Accademico dell'Università della Liberia, ha proseguito il disegno dei corsi formativi definiti dal progetto stesso e relativi al quinto anno del corso di laurea in medicina e chirurgia.

Nel mese di marzo è stata condotta una missione che ha permesso di concludere tutti i rapporti esistenti con i visiting professors e il personale in loco.

Il primo aprile 2013, concluso il periodo di proroga non onerosa, è stata richiesta proroga ulteriore che non è stata concessa dal Ministero Competente. Il progetto è quindi concluso per quanto in gestione all'ISS.

### *Tanzania*

È stato siglato un accordo di collaborazione scientifica con la Fondazione Ivo de Carneri (FIDC). FIDC è una Organizzazione non Governativa la cui missione è "la promozione dei piani di lotta alle malattie parassitarie e infettive nei PVS con particolare riguardo all'impatto sociale ed economico delle stesse e l'incremento degli studi di parassitologia". Svolge attività di cooperazione internazionale nell'isola di Pemba-Zanzibar (Repubblica Unita di Tanzania), sulla base di accordi ufficiali con il Ministero della Salute locale; il progetto principale è attualmente il Laboratorio di sanità pubblica "Ivo de Carneri" (LSP-IdC). La Fondazione Ivo de Carneri promuove presso il LdSP-IdC la formazione degli operatori sanitari con corsi di formazione e borse di studio, e degli studenti universitari e dottorandi con stages formativi.

Oggetto del presente accordo quadro è la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per sviluppare, promuovere e implementare percorsi formativo-informativi nell'ambito della salute pubblica con metodi didattici innovativi (andragogici) e comprendendo anche, quando ritenuto necessario, tecnologie di formazione a distanza (FAD) e attività di ricerca.

### *Egitto*

Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2013 si è completato il corso in Health Governance per il personale selezionato che costituirà la futura Health Governance Unit ed è stata svolta una visita di studio presso strutture sanitarie di particolare rilevanza nel nostro Paese nei vari livelli del sistema sanitario (nazionale: Ministero della Salute e Agenas; regionale: Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna; locale: ASL di Vercelli; Azienda Ospedaliera di Ferrara). Il corso è stato replicato dalla Health Governance Unit con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (*Problem-Based Learning*).

## Strutture per la formazione in ISS e in URE

Nel corso dell'anno 2013 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule.

URE 1 è stata trasferita la Videoconferenza (URE 2) con le relative linee ISDN, e realizzato un cablaggio per collegamento diretto sul tavolo relatore di connessioni USB per collegare una eventuale webcam o pen drive.

Sono stati installati alcuni PC di Backup (nel caso malfunzionamento del PC principale dell'aula) nelle principali Aule Pocchiari, Bovet, Marotta e G.B. Rossi.

Sul palco relatori delle Aule Bovet e Rossi sono stati installati dei nuovi doppi monitor per facilitare la visione delle diapositive.

## **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. Pertanto l'ISS ha promosso un'ampia attività di valorizzazione dei risultati di ricerca che ha portato alla creazione di un ricco portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

### *Proprietà intellettuali*

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 Dic. 2012, risulta essere composto da 66 famiglie di brevetti / domande di brevetto per un totale di 296 brevetti/domande di brevetto a livello internazionale; di queste ben 38 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti. Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali. 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 Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; il vaccino terapeutico Tat è stato sperimentato in Italia, in uno studio di fase II, su 168 pazienti trattati con terapie anti-retrovirali combinate (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*, HAART) e ha confermato sorprendente attività di immunoricostruzione particolarmente marcata i soggetti con un sistema immune più compromesso. L'analisi intermedia a 48 settimane è stata pubblicata dalla rivista PLoS ONE nel 2010. Uno studio di Fase II è stato iniziato nel gennaio 2012 in Sud Africa e è attualmente in corso con circa 200 pazienti arruolati. Nel novembre del 2012 in una pubblicazione su PLoS ONE è stato svelato il meccanismo di azione della proteina Tat e in particolare le ragioni per cui la vaccinazione con Tat è essenziale per l'efficacia preventiva e terapeutica contro l'HIV.
- 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 2013 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 GMU, 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 e 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 2012, Pevion Biotech, concessionaria di una licenza ISS, ha riportato ulteriori risultati positivi di sicurezza e immunogenicità di uno studio clinico di fase I con un vaccino contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* in donne affette da infezioni vaginali refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini attualmente in commercio; ulteriori studi sono in preparazione (IND stage) per diversi approcci vaccinali e terapeutici contro infezioni fungine.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

#### *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 completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente.
- 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 mieloplastica 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.

#### *Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate*

L'intenso progetto di collaborazione con la GMU, conclusosi alla fine del 2012, che ha per oggetto l'oncoproteomica, ha portato al deposito di 25 brevetti /domande di brevetto in co-titolarità tra ISS e GMU che hanno per oggetto nuovi biomarker 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 molecolar* con radionuclidi sviluppato in ISS; nel corso del 2012 è stato approvato un progetto di pre-industrializzazione nell'ambito dei bandi Filas per il Distretto Tecnologico Bioscienze della Regione Lazio.

### **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.

Il ricco portafoglio brevetti di ISS potrà essere valorizzato solo attraverso un'intensa attività di marketing tecnologico al fine di collocare in ambito industriale le invenzioni brevettate attraverso licenze e cessioni o con la creazione di *spin-off*.

### **Attività internazionali**

L'ISS, nel presente 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 visione di sistema si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (*United Nations*, UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Stati membri dell'UE, Paesi industrializzati 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 PVS.

In armonia con la visione di sistema appena descritta, le attività svolte nell'anno 2013 si sono collocate nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (UE, WHO, Organizzazione per la Cooperazione e lo

Sviluppo Economico – OCSE, UNICEF, Banca Mondiale, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e MAE) in Paesi ritenuti prioritari;

- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2013 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 tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche e emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico e 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, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

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

- Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso il *Medical Research Institute* (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il 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. Nel corso del 2013 si è completato il corso in *Health Governance* per il personale selezionato che costituirà la futura *Health Governance Unit* ed è stata svolta una visita di studio presso strutture sanitarie di particolare rilevanza nel nostro Paese nei vari livelli del sistema sanitario (nazionale: Ministero della Salute e Agenas; regionale: Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna; locale: ASL di Vercelli; Azienda Ospedaliera di Ferrara). Il corso è stato replicato dalla *Health Governance Unit* con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (PBL). Sono state attivate le procedure per sottoscrivere un accordo quadro di cooperazione tra ISS e ISHP (Istituto della Salute Pubblica Albanese) su tematiche 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.
- Proseguono i colloqui con il Ministero della Sanità della Moldavia e con la *School of Public Health*, Università "Nicolae Testemitanu" della Repubblica della Moldavia, per attivare programmi di formazione innovativa con l'utilizzo di metodologie web-based e Pazienti Virtuali in sanità pubblica anche nell'ambito delle iniziative finanziate dall'Unione Europea.

- Sulla base del *Memorandum of Understanding* di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica del Montenegro) sono state formulate ipotesi di collaborazione sugli studi della Medicina di Genere con il supporto tecnico-finanziario di UNDP.
- Sono proseguiti, sempre in area balcanica, i rapporti per il rinnovo del *Memorandum of Understanding* per la cooperazione tra ISS e Institut Batut (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica Serba) con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alla sorveglianza delle malattie infettive e alla formazione continua in sanità pubblica attraverso metodologie basate su problemi (PBL), anche in collaborazione con l'Università di Kragujevac.
- Sono proseguite nel corso del primo trimestre del 2013 le attività inerenti l'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 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 2013 la Facoltà, in base al nuovo curriculum sviluppato grazie al progetto e approvato dal Senato Accademico dell'Università della Liberia, ha proseguito il disegno dei corsi formativi definiti dal progetto stesso e relativi al quinto anno del corso di laurea in medicina e chirurgia. Nel mese di marzo è stata condotta una missione che ha permesso di chiudere i crediti residui vantati dai visiting professors e dal personale in loco. Il 1° aprile 2013, conclusa la prima annualità di proroga non onerosa, è stata richiesta ulteriore proroga che non è stata concessa dal competente Ministero degli Affari Esteri. Il progetto è quindi concluso per quanto in gestione all'ISS. Con i fondi ricevuti della prima tranche, lo stato di avanzamento del progetto al 31 marzo 2013 è quello riportato in Tabella 2.

**Tabella 2. Stato di avanzamento del progetto sul *Dogliotti Medical College***

<b>Obiettivo specifico</b>	<b>Stato di avanzamento</b>
<b>1. Migliorare gli standard formativi, d'insegnamento, dei corsi e delle strutture di supporto</b>	
1.1. Curriculum del Dogliotti College of Medicine revisionato, aggiornato e reso funzionale	Risultato conseguito
1.2. Aggiornamento dei moduli di insegnamento	Risultato conseguito per le Annualità I, III, solo parzialmente per II, IV e V
1.3. Selezione dei professori in visita	Risultato conseguito
1.4. Programma di formazione per i professori della facoltà	Risultato conseguito, da proseguire
1.5. Programma di formazione all'estero per i docenti del Dogliotti College	Risultato conseguito solo parzialmente
1.6. Laboratori didattici e biblioteca resi funzionali e operativi	Risultato conseguito per la biblioteca da sviluppare per i laboratori didattici
1.7. Identificazione e formazione del personale tecnico	Risultato conseguito solo parzialmente
1.8. Miglioramento del sistema trasporti del college	Risultato conseguito
<b>2. Disponibilità di edifici ristrutturati resi fruibili (agli studenti)</b>	
Laboratorio	Attività portata a compimento
Edificio Accademico	Attività portata a compimento
Dormitorio maschile	Attività portata a compimento
Guest House	Costruzione portata a compimento, fornitura degli arredi portati a compimento con fondi dell'ateneo
Mensa	Attività da implementare

- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per la definizione di un *pool* di indicatori per la misurazione delle disuguaglianze in salute a livello regionale, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale. L'assistenza tecnica fornita al Ministero della Salute dell'Uruguay ha consentito la realizzazione di uno studio descrittivo del sistema informativo e della qualità dei dati raccolti per la misurazione delle disuguaglianze di salute nel Paese. È stato organizzato e condotto in collaborazione con la Organizzazione Panamericana di Salute (OPS) un workshop in Uruguay sugli aspetti metodologici di misurazione delle disuguaglianze di salute. Le proposte di lavoro sono state presentate al II Congresso Latino-americano di Salute Globale, che si è svolto in Santiago del Cile dal 9 all'11 gennaio 2013.
- Il Progetto EuroMed “Fattibilità di un Registro di Popolazione per l'Infarto Acuto del Miocardio” in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia) si è concluso nel 2013. Il progetto ha evidenziato la necessità di potenziare il sistema informativo del Ministero della Salute egiziano, che raccoglie i dati di mortalità della popolazione e i dati aggregati delle dimissioni ospedaliere dei propri ospedali. In Croazia la possibilità di calcolare tassi di attacco dell'Infarto Acuto del Miocardio sulla base dei dati raccolti localmente è vincolata alla disponibilità di personale dedicato. Il progetto, condotto con le competenze tecnico-scientifiche del Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardio-vascolari del CNESPS, ha riservato una forte componente alla formazione del personale e ha sviluppato la versione inglese del software per la validazione degli eventi coronarici, ponendo le basi per futuri sviluppi a livello internazionale di registri di popolazione per l'Infarto Acuto del Miocardio.

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

- È stato formalizzato un contratto di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS nell'ambito della *Joint Action* EU SHIPSAN ACT, dove il Ministero della Salute Italiano ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione globale di attività, comprese le azioni formative. Personale dell'ISS ha partecipato al *kick-off meeting* svoltosi ad Atene nel mese di febbraio 2013 e al corso di formazione svoltosi a Roma nel mese di ottobre. Personale esperto dell'URE in materia di valutazione affianca il personale del Ministero della Salute per le azioni attinenti al Work Package 3 e come consulente esperto sulle attività di formazione.
- Sono proseguite le attività di studio 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 (es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due Istituzioni.
- Continuano 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.
- 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 post-lauream di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

- 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 2013.
- Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del Ministero degli Affari Esteri (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale 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, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (es. 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. Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la Hebrew University per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio *post-doc* (finanziate dal Ministero degli Affari Esteri) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.
- 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.
- Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella EUCERD-Joint Action, in collaborazione con il CNMR-ISS nel Work Package relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE. Nel corso del 2013 si è proseguita l'attività di Capacity Building per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di iniziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'Unione Europea in Malattie Rare (EUCERD).
- È ancora in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il *China National Health Development Research Centre* nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.
- Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*.



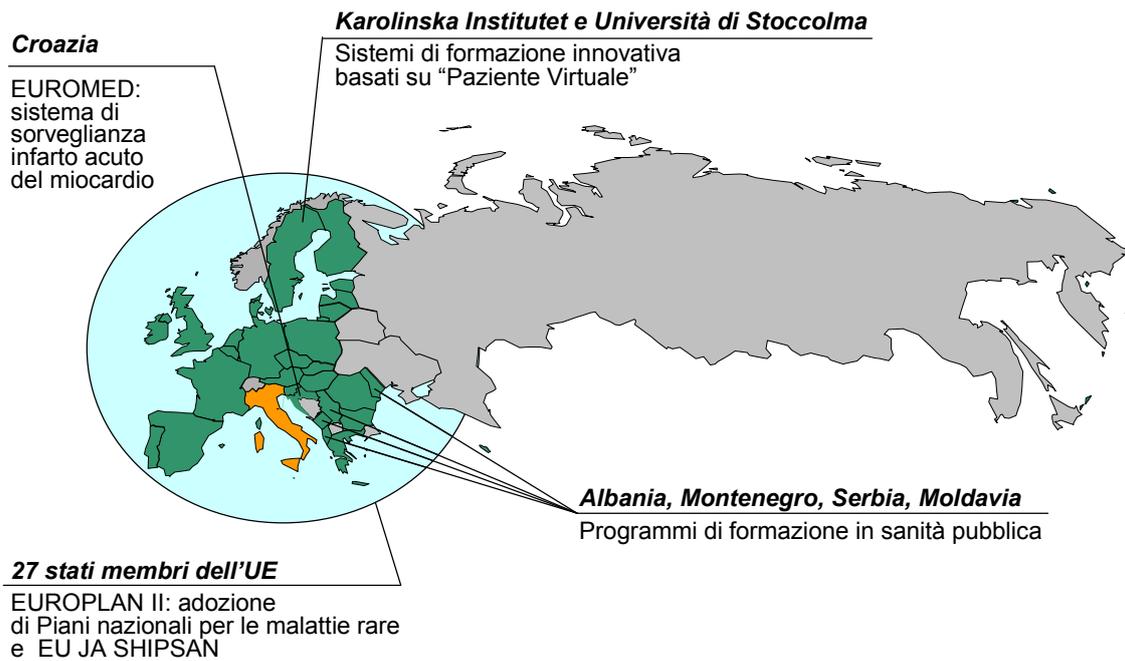


Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

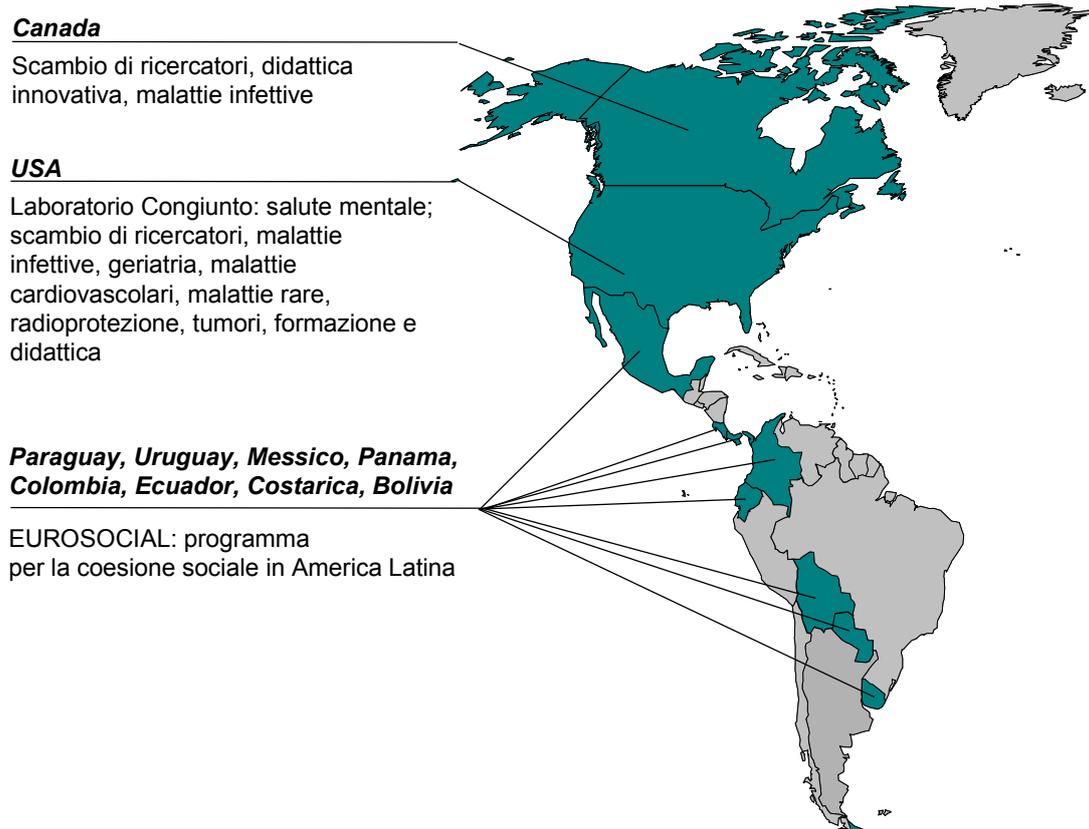


Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

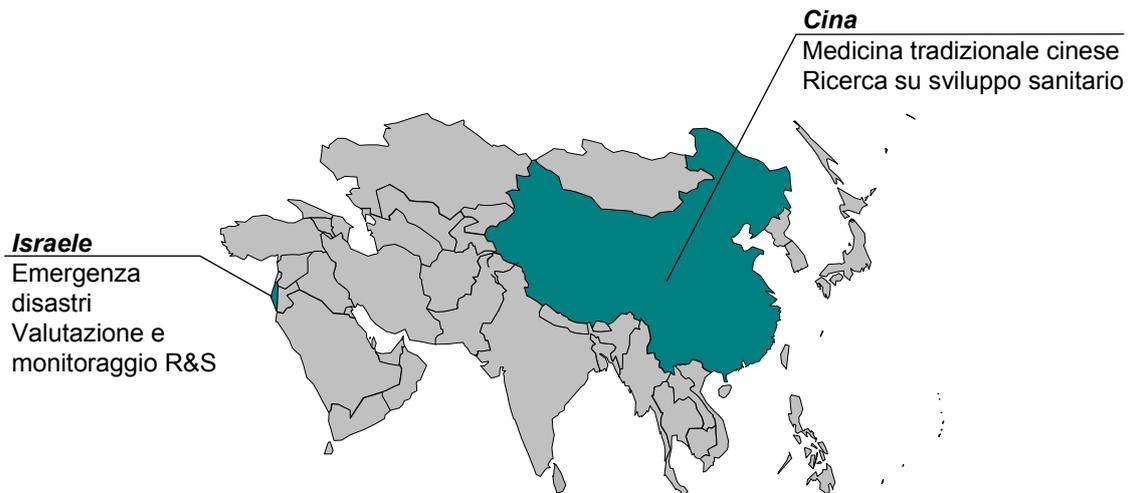


Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

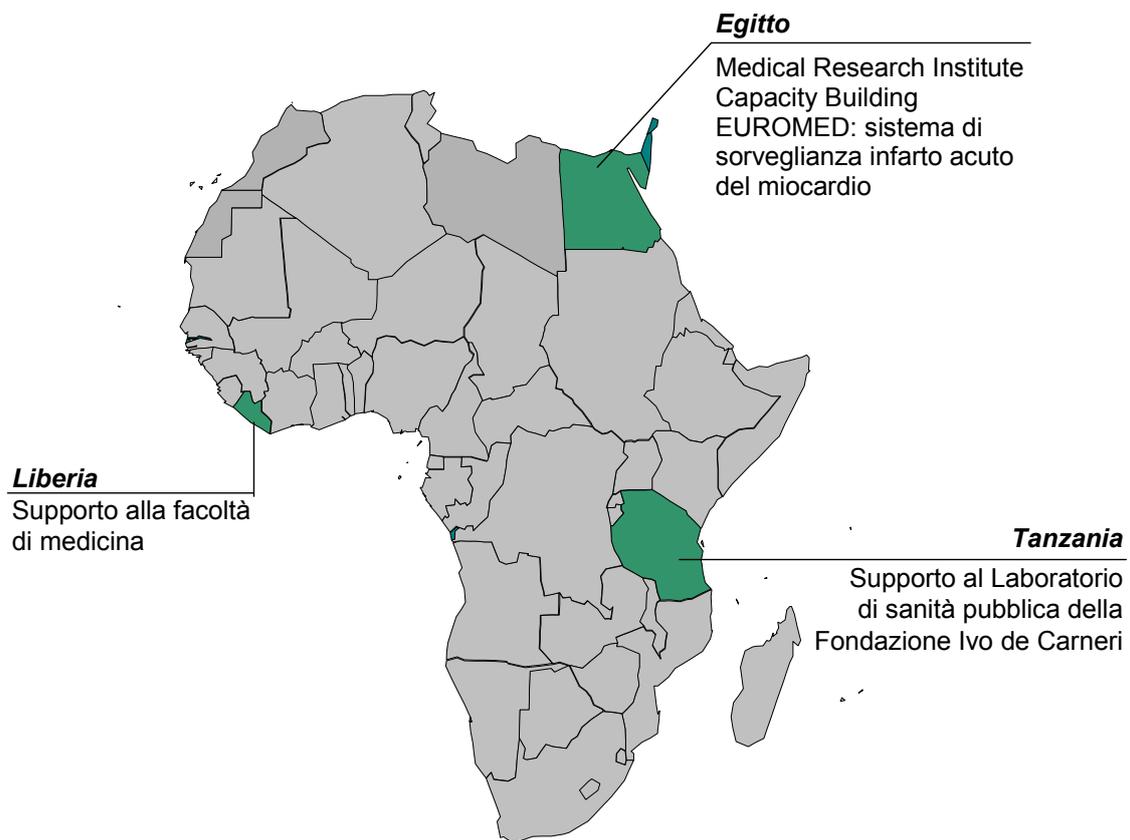


Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi



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



## DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento di Ambiente e connessa Prevenzione Primaria (AMPP) 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, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

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. Inoltre nel Dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici, IPA; "diossine"; policlorobifenili, PCB; perfluorurati persistenti; ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR), 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. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate.

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 Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti.

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 2013

Anche nel 2013 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 2013, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali “emergenze” a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al naufragio della “Costa Concordia”, al caso ILVA di Taranto e alla “Terra dei Fuochi” (Napoli e Caserta), effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

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. Inoltre nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue.

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l'attività del Gruppo di studio nazionale “Inquinamento *indoor*”. In relazione all'inquinamento *indoor* sono state elaborate linee guida per il prelievo e analisi di inquinanti chimici e microbiologici.

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale “Ambiente e Salute” inerente il rischio per la salute nei siti inquinati e si è conclusa 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 al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute per la bonifica dei Siti nazionali di Interesse Nazionale (SIN), elaborando anche criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario connesso ai fenomeni di contaminazione e effettuando specifici studi epidemiologici.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Sono stati avviati e/o proseguiti vari studi e progetti di biomonitoraggio a livello europeo: COPHES 2010-2012; PERFOOD; WOMEN BIO POP.

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 altri contaminanti chimici. Sono stati condotti specifici studi e valutazioni del rischio sanitario rispetto a fenomeni di contaminazione naturale e non di acque sotterranee destinate al consumo umano. 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, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. 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 nano particelle ingegnerizzate.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede 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.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale con studi di epidemiologia molecolare.

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.

Nel corso del 2013 sono stati ottenuti nuovi risultati volti alla comprensione del ruolo del danno ossidativo nelle malattie neurodegenerative, nel cancro e più in generale nel processo di invecchiamento.

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 del colon.

Come sviluppo di precedenti indagini su una popolazione di gemelli condotte nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia, è stata avviata una indagine su invecchiamento e lunghezza/funzionalità dei telomeri.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico 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 Ambiente 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 Ambiente emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Molti ricercatori del Dipartimento Ambiente 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* (es. 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 disruptors*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

## **Reparto Epidemiologia ambientale**

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

- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di acque da destinare e destinare al consumo umano, di acque reflue anche in relazione al loro riuso e ai prodotti derivati;
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di impianti ad uso ricreativo e per il wellness;
- analisi controllo e valutazione della qualità e sicurezza microbiologica e virale di cosmetici, pigmenti per tatuaggi, giocattoli e prodotti simili;
- studio e valutazione dell'esposizione a bioaerosol prodotti in ambiente *indoor*;
- studi sulla presenza di microrganismi autoctoni e alloctoni e virus con particolari caratteristiche di diffusione e prevalenza nell'acqua e nell'ambiente, e patologie associate;
- studio della ricrescita microbica nelle acque distribuite in reti acquedottistiche, con particolare attenzione all'attività microbica nei biofilm, delle comunità microbiche in matrici ambientali e loro interazioni con sostanze di origine antropica;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici alternativi per la determinazione di parametri microbiologici e virali per acque, matrici solide (es. fanghi) e cosmetici;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico e virologico nelle acque, anche in relazione alla tassonomia molecolare di virus e microrganismi;
- isolamento su colture cellulari e caratterizzazione di virus umani da campioni ambientali;
- modelli cellulari felini e murini per il controllo di qualità nella virologia ambientale.

## **Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura**

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio, valutazione e gestione del rischio associato alla presenza di agenti microbiologici, biologici (alghe, diatomee) degli ecosistemi acquatici e delle acque utilizzate in ittiocoltura;
- prevenzione della salute umana e degli ecosistemi attraverso la valutazione dello stato, del rischio sanitario ed ecologico, dello studio dei processi di contaminazione delle acque superficiali e sotterranee, dei reflui e dei sedimenti;

- salute degli ecosistemi acquatici e salute umana. Le tipologie di acque: superficiali artificiali e naturali (fiumi, laghi, di transizione e zone umide), sotterranee e sorgenti, termali, di irrigazione, reflue e delle aree urbane. In particolare attraverso un approccio multidisciplinare analizza gli aspetti microbiologici e molecolari, indicatori biologici, ecotossicologici, chimici delle matrici acque, sedimento e biota;
- prevenzione e mitigazione degli effetti associati ai cambiamenti climatici con particolare riferimento alle inondazioni. Valutazione e gestione dei rischi microbiologici per la salute pubblica derivanti da eventi estremi, alluvioni, cambiamenti climatici;
- microbiologia delle acque e patogeni emergenti e virus;
- valutazione dei rischi per la salute pubblica derivanti da acque ad uso industriale e agricolo per la componente microbiologica, patogeni, patogeni emergenti e virus;
- sviluppo dell'antibiotico resistenza in ceppi isolati da campioni di acque e in acque destinate all'itticoltura;
- studio delle implicazioni sanitarie e ambientali associate ai fenomeni eutrofici, inondazioni, carenze idriche e interventi connessi alle emergenze ambientali;
- alghe e alghe tossiche;
- itticoltura;
- implementazione Dir. 2000/60/CE. Attività normativa. Attività europea. Metodi biologici;
- informatizzazione di archivi di dati e formazione.

## **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

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Svolge studi di spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) del cervello di ratti a tempi diversi durante l'adolescenza e su modelli sperimentali della sindrome di Rett.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), l'attività di supporto per le infrastrutture europee per la ricerca clinica (ECRIN) e di medicina traslazionale (EATRIS).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; EATRIS e ECRIN si propongono di sostenere progetti di ricerca multinazionale preclinica e clinica fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento partecipa infine con propri esperti a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci, a commissioni delle agenzie europee *European Medicine Agency* (EMA) e *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

## Resoconto attività 2013

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2013 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di marker diagnostici.

La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2013 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.

Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale e, in collaborazione con AIFA, Centro Nazionale Sangue e Ministero della Salute alla redazione della linea guida intitolata "Position Paper: su gestione delle segnalazioni di donatori con malattia di Creutzfeldt-Jakob".

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

#### *Missione*

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
- Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
- Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

#### *Attività di ricerca*

- Studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili delle alterazioni della funzionalità del sistema immune e individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative (malattie autoimmuni, neurodegenerative, tumori).
- Studio dei meccanismi di *signaling* cellulare di gas endogeni di importanza fisiopatologica (ossido nitrico, ossido di carbonio, solfuro di idrogeno).
- Studio del ruolo dello stress ossidativo e identificazione di biomarcatori utili per la strategia terapeutica, nell'insorgenza e progressione di patologie rare: i) cardiovascolari su base infiammatoria e ii) da difetto di riparazione del danno del DNA con predisposizione alla trasformazione tumorale.
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da nanoparticelle e radiazioni ionizzanti.
- Studio dei meccanismi di azione di nuovi farmaci per la tubercolosi (TB).
- Studio dei meccanismi di trasformazione di farmaci/droghe d'abuso in sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene.
- Studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi delle malattie autoimmuni e dei tumori.
- Studio dell'effetto di agenti farmacologici di interesse clinico e/o di autoanticorpi specifici capaci di modulare l'apoptosi e/o l'autofagia in cellule del sistema immunitario.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nelle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla).
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.

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

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

#### *Missione*

- L'attività del Reparto è focalizzata sullo studio di alcune malattie degenerative del SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer e le malattie da prioni, e altre come la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson caratterizzate dall'accumulo di

proteine patologiche con meccanismo che è stato definito “*prion-like*”. Lo studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie si avvale di modelli cellulari e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sull’epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

#### Attività di ricerca

- Modelli preclinici per la terapia sperimentale delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST o *Transmissible Spongiform Encephalopathy*, TSE): studio del ruolo del sesso nella patogenesi dell’infezione durante trattamento farmacologico.
- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST umane e animali con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Studio del potenziale zoonotico delle EST: definizione di un algoritmo di *cluster analysis* sulla base dei risultati ottenuti sul dataset preliminare (isolati di scrapie classica europei adattati in Bv109M) idoneo al trattamento obiettivo dei dati raccolti negli studi di tipizzazione biologica in arvicole. L’algoritmo di analisi definito nel corso di questi studi verrà applicato al dataset completo che si renderà disponibile nel corso della prosecuzione del progetto.
- Caratterizzazione dei fattori associati alla proteina prionica patologica potenzialmente coinvolti nella patogenesi molecolare delle malattie da prioni.
- Studi di trasmissibilità di patologie neurodegenerative non prioniche.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasmaderivati mediante precipitazione etanolica.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasma mediante legame con polveri metalliche.
- Valutazione dell’efficienza di rimozione dei prioni da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Valutazione dell’efficienza della *Protein Misfolding Cyclic Amplification* (PMCA) per l’amplificazione di prioni solubili nel plasma ed estratti da omogenato cerebrale di criceti.
- Identificazione mediante studi proteomici di proteine espresse in maniera differenziale tra soggetti colpiti da malattia da prioni e soggetti con malattia di Alzheimer o con patologie non neurologiche.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel *liquor* e nel plasma per le malattie da Prioni umane.
- Standardizzazione dei marcatori liquorali nelle demenze rapidamente progressive.
- Ruolo del gene CYP2D6 sull’efficacia di un farmaco anti-colinesterasico (Donepezil) in una popolazione di pazienti Alzheimer.
- Studio del nuovo gene C9ORF72 coinvolto nella SLA e Demenza Frontotemporale.
- Studio delle basi molecolari della variabilità clinica nella Malattia di Alzheimer di tipo familiare: analisi del profiling dei miRNA da pazienti Alzheimer.
- Validazione della concentrazione plasmatica dell’alfa-Sinucleina come possibile marcatore predittivo e prognostico per la PD. Creazione di una banca biologica di campioni da pazienti con PD e differenti sottogruppi clinici di parkinsonismo.
- Studio di nuovi marcatori diagnostici e prognostici per la malattia di Alzheimer.
- Allestimento di due colonie transgeniche di nuovi modelli murini per lo studio della malattia di Alzheimer PDGF/APP; PDGF/PSEN2 A85V.
- “A translational approach to identify and evaluate new molecular markers of cerebral ischemic damage in ageing”.
- Studio dell’espressione differenziale delle citochine in modelli murini che esprimono o non esprimono patologia amiloidea.

- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i *trial* clinici nelle malattie neurodegenerative.
- Esperimenti di *subcloning* cellulare per l'identificazione di cloni suscettibili a ceppi prionici di origine umana e murina.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici.
- Ricerca di nuovi *marker* esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie neurodegenerative quali EST, AD e SLA.
- Ottimizzazione dello Scrapie Cell Assay come modello *in vitro* per la quantificazione dei prioni.

#### *Attività istituzionali e di controllo*

- Coordinamento del GESTISS costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle EST (Ministero della Sanità DM 28/12/2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").
- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi del Regolamento (UE) 722/2012 della Commissione dell'8 agosto 2012 (che abroga la Direttiva 2003/32/CE con effetto dal 29 agosto 2013) relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle Direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (Regolamento (UE) 722/2012).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e 200/2007).
- Redazione conclusiva in collaborazione con AIFA, Centro Nazionale Sangue e Ministero della Salute della linea guida intitolata "Position Paper: su gestione delle segnalazioni di donatori con malattia di Creutzfeldt-Jakob";
- Elaborazione delle risposte ad interrogazioni parlamentari riguardanti l'MCJ.
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di MCJ (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 Gazzetta Ufficiale 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro dell'MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Elaborazione di pareri sul Welfare animale;
- Analisi degli elementi essenziali per la definizione dei protocolli di studio nell'ambito della sperimentazione clinica prevista dall'articolo 2, comma 2-bis del DL 25 marzo 2013, n. 24 convertito in legge, con modificazioni, dall'articolo 1, comma 1, della Legge 23 maggio 2013, n. 57.

## Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### *Missione*

- Identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di *endpoint* farmacologici in differenti patologie, utilizzando approcci di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali.

### *Attività di ricerca*

Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca:

- Oncologia
  - Identificare e valutare il 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.
  - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in campioni biotipici umani al fine di valutare la stabilità metabolica in differenti procedure di conservazione.
  - Identificare e valutare il significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS in micro-biopsie di campioni clinici di carcinoma ovarico.
  - Identificazione e valutazione del significato di alterazioni metaboliche (mediante MRS) e funzionali (mediante misure di diffusione e perfusione *in vivo*) indotte dal trattamento con trabectedina nel carcinoma ovarico su xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti *in vivo*.
  - Studi preclinici MRI ed MRS sull'effetto di particelle di magnetite all'interno di gusci formati dalle catene H della ferritina umana (Ft-NPs) al fine di valutare il loro potenziale diagnostico e terapeutico in un modello di melanoma murino.
  - Studi preclinici sull'effetto degli inibitori di pompa protonica sul pH extracellulare e intracellulare di tumori mammari derivati dall'inoculo di cellule di tumore mammario caratterizzate da una variante nell'espressione di HER2. Caratterizzazione metabolica *in vitro* e *in vivo* e morfologica con MRI *in vivo*.
  - Identificare e caratterizzare il ruolo del ciclo della fosfatidilcolina in cellule progenitrici (cellule staminali tumorali) del carcinoma della cervice uterina per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici.
  - Identificare il ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali.
  - Studi sul recettore CXCR4 per chemochina CXCL12 come marcatore biologico e molecolare di risposta clinica e target terapeutico in modelli di tumori cerebrali.
  - Valutazione tramite MRI degli effetti dello stress sulla crescita di carcinoma della mammella in modelli animali.
  - Identificazione parametri MRI di effetti precoci in risposta a trattamenti nel modello di carcinoma cortico-surrenalico in topi immunodeficienti.
  - Studi metabolici mediante MRS *in vitro* delle alterazioni indotte da stress ossidativo in modelli tumorali e in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce.
  - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
  - Caratterizzazione biochimica e funzionale di esosomi isolati dal supernatante di coltura di cellule *Natural Killer* e dal plasma di donatori sani.
  - Studio nazionale ISS-HIBCRIT3, di tipo multicentrico, prospettico e randomizzato, coordinato dall'ISS, per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di

- tumore mammario. Analisi di costi-beneficio, valutazione dei valori predittivi positivo e negativo e performance diagnostico di mammografia, ecografia e RM a contrasto dinamico.
- Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali
    - Studi di imaging farmacologici in ratti pretrattati con il farmaco LP211, un agonista della serotonina specifico per il recettore 7.
    - Studi di imaging farmacologici in un modello di ratto di ADHD caratterizzato con bassi livelli di serotonina (Lenti SERT) trattati con Fluoxetina.
    - Studi 1H MRS *in vivo* dei profili spettrali di diverse aree cerebrali in un modello di sindrome di Tourett ottenuti in topi SJJ/J a seguito di immunizzazione con streptococco di gruppo A.
  - Altre patologie
    - Studi metabolici mediante MRS *in vitro* delle alterazioni indotte da stress ossidativo in modelli tumorali e in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce.
    - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
    - Studi preclinici sul ruolo del recettore mineralocorticoide nell'obesità: analisi MRI sul volume e MRS sulla composizione dei grassi in modelli di topi obesi a seguito di trattamenti.

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

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### *Missione*

- Attività di ricerca principalmente volta a: 1) comprendere i meccanismi eziopatogenetici della sclerosi multipla, di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali) e dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia; 2) identificare biomarcatori diagnostici e prognostici e nuove strategie terapeutiche per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite al punto 1.

### *Attività di ricerca*

- Eziologia, immunopatogenesi e biomarcatori della sclerosi multipla.
- Processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
- Identificazione di molecole che promuovono la rimielinizzazione.
- Patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali e identificazione di bersagli terapeutici.
- Studio dei meccanismi molecolari alla base dei disturbi dello spettro autistico associati ad epilessia.

### *Attività istituzionali e di controllo*

- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116 del 21/01/92).
- Interrogazioni parlamentari

### *Formazione*

- Docenza in corsi e seminari organizzati da enti esterni.

## Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### Missione

- Attività di ricerca finalizzata alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie-endocrino-metaboliche che rivestono particolare rilievo socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. In particolare, le tematiche trattate sono: patologie tiroidee e le complicanze neurovascolari del diabete.
- Attività di sorveglianza nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali e di un osservatorio nazionale.
- Coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN.

### Attività di ricerca

- Individuazione dei più importanti fattori di rischio dell'Ipotiroidismo Congenito, mediante studi epidemiologici di tipo eziologico ad elevata rappresentatività per la patologia.
- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi attraverso la realizzazione di studi su modello *in vivo* e studi epidemiologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici precoci dell'alterazione neurogliale retinica indotta dalla malattia diabetica, attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo nell'ambito del progetto europeo *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE).

## Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### Missione

- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da *protein misfolding*, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina. Particolare attenzione sarà dedicata a:
  - alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
  - alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica;
  - interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale;
  - meccanismi di *signaling* indotti da eccitossicità e da stress ossidativo;
  - danno neurogliale indotto dall'iperglicemia;
- Ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali.
- Identificazione di approcci terapeutici innovativi basati su strategie rigenerative e neuroprotettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN.

### Attività di ricerca

- Sviluppo di strategie immunoterapeutiche innovative specifiche per la malattia di Alzheimer (AD) utilizzando anticorpi intracellulari anti-A $\beta$  1-42 oligomeric: determinazione degli effetti sinaptici e neuroprotettivi degli anticorpi intracellulari *in vitro*.
- Valutazione *in vivo* della sovraespressione del miR-34a nel cervello di ratti in via di sviluppo: conferma del ruolo chiave del miR-34a nel processo di neurogenesi e nel

controllo del differenziamento neuronale. Utilizzo di test comportamentali specifici (*Morris Water Maze*, *Novel Object Recognition*) hanno inoltre evidenziato un miglioramento delle capacità d'apprendimento in ratti sovraespressanti il miR-34a.

- Caratterizzazione biochimica e funzionale della Sirtuina 6 nel sistema nervoso centrale.
- Studio degli effetti del CNF1 in colture primarie del SNC di ratto e di un modello murino di sindrome di Rett.
- Le alterazioni neurogliali in corso di degenerazione retinica: studi su modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*.
- Caratterizzazione dell'espressione di disbindina nella glia di Muller della retina di ratto.
- Valutazione degli effetti dell'arricchimento ambientale nello sviluppo della retina.
- Ruolo dell'ipossia e dei microRNA nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC): implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla DMD.
- Studio sull'espressione nella retina di una proteina partner della distrobrevina, e fattore di suscettibilità alla schizofrenia, la disbindina.
- Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Megalencefalia-Leucodistrofia Cistica (MLC).
- Ruolo dello stress ossidativo nell'insorgenza del danno nelle malattie neurodegenerative mediante analisi dei complessi proteici a livello sinaptico e delle conseguenze funzionali della modulazione dei meccanismi di fusione e di rilascio delle vescicole alla terminazione sinaptica.
- Sono state studiate le modifiche post-traduzionali indotte da un'aumentata esposizione a specie radicaliche nella dinamina I e nella sinaptofisina, due proteine coinvolte nel processo di eso-endocitosi delle vescicole sinaptiche.
- Identificazione tramite l'analisi di spettrometria di massa (MS/MS) delle modifiche post-traduzionali (fosforilazione e nitratura) indotte dal perossinitrito in proteine target.
- Caratterizzazione dei segnali cellulari derivanti da un danno eccitotossico mediato da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale prelevati da un modello murino di SLA (G93A).
- Identificazione di proteine neuronali modificate in un modello murino di AD (topo transgenico APP23).
- Ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico A2A.
- Individuazione di marcatori ematici predittivi dell'insorgenza di deficit neurologico (demenza di Alzheimer e *Mild Cognitive Impairment*).

## Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### *Missione*

- Sviluppare e promuovere la ricerca sui meccanismi molecolari alla base delle patologie acute e croniche dell'SNC, con particolare interesse per il ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi, per lo sviluppo, a livello pre-clinico, di strategie neuroprotettive e rigenerative.

### *Attività di ricerca*

- Caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare PPAR- $\gamma$  nella sopravvivenza e differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione e difesa da danno di tipo infiammatorio e mitocondriale.

- Caratterizzazione di sostanze naturali (nutraceutici) come agonisti del recettore nucleare PPAR- $\gamma$  in oligodendrociti in coltura.
- Caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C.
- Caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi.
- Analisi degli effetti della stimolazione subcronica dei recettori serotoninergici 5-HT7 sulla neurogenesi adulta.
- Analisi dell'espressione e modulazione della proteina mitocondriale UCP-2 in differenti fenotipi microgliali.
- Ruolo di UCP-2 nella regolazione della risposta infiammatoria delle cellule microgliali.
- Caratterizzazione delle funzioni microgliali, in particolare dei processi di migrazione e fagocitosi, in risposta a stimoli di natura neurotrofica.
- Analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in modelli murini di spettro autistico.
- Analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo della maturazione del comparto endo/lisosomiale e in particolare del pH endosomiale in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali.
- Caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari (fibroblasti) di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne.

#### *Attività istituzionali e di controllo*

- Comitato Scientifico ISS.
- Comitato scientifico ECNP Berlin 2014.

#### *Attività di formazione*

- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di dottorato di ricerca.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

## **Reparto Neuroscienze comportamentali**

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

#### *Missione*

- Le attività del Reparto di Neuroscienze comportamentali si incentrano sullo studio delle basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza. In un'ottica traslazionale, vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali, attraverso sistemi di acquisizione dati ad alta processività (high-throughput screening). L'attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto di (fattori di rischio/protezione) o la riabilitazione da patologie neurocomportamentali, anche al fine di sviluppare strategie di medicina personalizzata.
- Il Reparto è anche coinvolto in attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento (roditori, primati, pesci) e in specie d'affezione e da reddito. Viene inoltre svolta attività di formulazione di pareri formali e informali a livello intramurale, ministeriale, nazionale, sovranazionale (WHO, OCSE, ecc.), anche in relazione al benessere degli animali impiegati nella sperimentazione e in attività potenzialmente terapeutiche o ludico/ricreative.

- Svolge attività di formazione nel settore della fisiopatologia del comportamento, delle neuroscienze comportamentali e nella comunicazione diretta agli operatori sanitari in ambito di cure palliative e Interventi Assistiti con gli Animali.

#### *Attività di ricerca*

- Studi dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, Tourette, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie
- Studio delle conseguenze di lungo termine dell'esposizione a stress fisico (es. obesità) o psicofisico, durante le prime fasi dello sviluppo dell'organismo sull'invecchiamento cerebrale e sullo sviluppo di malattie psichiatriche, neuro-degenerative e metaboliche in modelli animali e coorti cliniche. Individuazione di indici neurobiologici (NGF, BDNF) e fattori epigenetici predittivi di vulnerabilità alla psicopatologia.
- Effetti di esposizione ad ambienti estremi (es. confinamento e isolamento socio-sensoriale protratto; regioni polari e ambiente spaziale) sul sistema nervoso e sul comportamento.
- Interazioni tra funzionalità cerebrale, storia individuale e stile di vita quali determinanti della vulnerabilità per patologie psichiatriche, metaboliche e/o della progressione tumorale, in modelli animali e in campioni da coorti cliniche.
- Studio di fattori di rischio o di protezione in età adolescenziale per comportamenti impulsivi, gambling, e vulnerabilità all'offerta di sostanze d'abuso.
- Valutazione ontogenetica delle conseguenze a breve e a lungo termine della somministrazione di farmaci psicoattivi, droghe d'abuso e alcol.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Impiego di modelli animali acquatici, tra cui popolazioni transgeniche di zebrafish, per studi di neurotossicità legata alla salubrità delle carni, in appositi locali autorizzati alla stabulazione di queste specie in alternanza alla presenza di colonie di roditori.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Espressione di pareri in merito alle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 11/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione animale.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di linee-guida per la diffusione di informazioni sui corretti stili di vita, cure palliative e Interventi Assistiti con gli Animali.
- Tavolo interistituzionale per gli interventi terapeutici e riabilitativi in agricoltura.
- Partecipazione a commissioni di esperti della CE sulla nuova Direttiva europea 2010/63 in materia di benessere degli animali usati nella ricerca biomedica.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (<http://www.iss.it/neco/>), dedicato alla divulgazione informatica e multimediale delle attività scientifiche, istituzionali e formative.

#### *Formazione*

- Organizzazione di corsi specificamente indirizzati alla formazione degli operatori dell'SSN in linea con le priorità del PSN, anche in relazione a una corretta modalità di trasmissione delle informazioni medico-paziente e promozione della salute attraverso l'implementazione dei *life skills*.
- Attività di formazione a livello universitario, anche in collaborazione con scuole di dottorato nazionali e internazionali, inclusi stage di ricerca di studenti Erasmus presso il Reparto.
- Collaborazioni attive con scuole del territorio nazionale finalizzate alla diffusione della cultura scientifica e all'indirizzo professionale.

## Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### *Missione*

- Validazione e studio di modelli sperimentali di disturbi del neurosviluppo umano: ruolo dei fattori ambientali, vulnerabilità genetica e loro interazione nell'eziologia di tali condizioni.
- Studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva.
- Sviluppo e applicazione di metodi di analisi statistica complessi per variabili di tipo comportamentale, sia in modelli animali sia nella sperimentazione clinica.

### *Attività di ricerca*

- Neurotossicologia: effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine e patologie neurodegenerative di esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici.
- Modelli murini di disturbi del neuro sviluppo umano: studio di ceppi murini transgenici portatori di mutazioni in geni candidati per i disturbi dello spettro autistico e della sindrome di Rett; identificazione di marcatori precoci e loro validazione da utilizzare per la valutazione a livello preclinico dell'efficacia di trattamenti protettivi e riabilitativi.
- Epidemiologia e clinica: studi di carattere epidemiologico e clinico su disturbi neurocomportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e disturbi ticcosi); predisposizione degli strumenti per un'indagine sui servizi per l'autismo.

### *Attività istituzionali e di controllo*

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione su richiesta del Ministero della Salute.
- Pareri su mozioni e interrogazioni parlamentari sui temi dell'autismo su richiesta del Ministero della Salute.
- Gestione del sito istituzionale sui disturbi dello spettro autistico.

### *Formazione*

- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai pediatri.
- Diffusione della conoscenza scientifica in corsi e convegni.

### *Altre attività*

- *Scientific advice* su pratiche EMA per l'AIFA.
- Scientific expertise per l'EFSA.

## Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività dell'anno 2013 ha riguardato:

### *Missione*

- Miglioramento dell'efficacia delle terapie avanzate in Italia mediante studi sperimentali e supporto ai gruppi accademici e non profit che li sviluppano.

### *Attività di ricerca*

- Identificazione del ruolo dei glucocorticoidi in mielodisplasie.
- Regolazione della proliferazione cellulare in cellule umane primarie identificando varianti geniche associate ad alto rischio di sviluppo di leucemie e mielodisplasie.

- Attività di supporto della medicina traslazionale per i prodotti medicinale per terapie avanzate.
- Studio del ciclo cellulare e senescenza, caratterizzazione immunofenotipica e capacità di differenziamento.

*Attività istituzionali e di controllo*

- Consulenza sugli aspetti regolatori dello sviluppo di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Attività di consulenza per ricercatori degli IRCSS nei modi di sviluppo dei PMTA sia come parte delle attività della commissione per l'autorizzazione alle sperimentazioni cliniche di fase I sia direttamente agli sperimentatori che ne fanno richiesta.
- Ispezioni per l'autorizzazione di impianti GMP e GLP.
- Partecipazione all'Infrastruttura di Ricerca Europea per la Medicina Traslazionale EATRIS.
- Costituzione di infrastrutture di ricerca e innovazione pan-europee, che sono state identificate dalla European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI) su mandato del Consiglio Competitività dell'Unione.
- Partecipazioni a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci.
- Commissione Interministeriale di Valutazione (CIV) delle biotecnologie presso il Ministero della Salute.
- Terapia Genica del CAT (EMA, Londra).
- Gruppo di lavoro sulle cellule staminali presso il Ministero della Salute.
- Comitato Scientifico per la sperimentazione del trattamento con medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali (istituito con il DM del 18/6/2013).
- Gruppo di lavoro sui prodotti cellulari della Farmacopea Europea (EDQM)
- Sperimentazioni cliniche di Fase I, II e III.
- Procedure europee di VHP (Voluntary Harmonisation Procedures) sulle Terapie Cellulari.

*Formazione*

- Attività istituzionali di consulenza sullo sviluppo in medicina traslazionale dei nuovi prodotti per terapia cellulare e genica.

*Convenzioni*

- Convenzione con l'AIFA per le attività svolte per la valutazione dei dossier su qualità e sicurezza sulle sperimentazioni di Fase II/III.

*Altre attività*

Citofluorimetria. Coordinamento delle attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter in dotazione del Reparto. Assistenza continua a gruppi sia interni sia esterni al Dipartimento di BCN nell'acquisizione, purificazione e analisi di campioni cellulari offrendo inoltre consulenza sulle strategie e sulle impostazioni sperimentali in ambito citofluorimetrico. Numerose collaborazioni sono state attivate con strutture esterne all'ISS sia universitarie sia IRCSS.

## DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca principalmente 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 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 nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche e ematologiche a causa della loro diffusione e elevato impatto socio-economico e 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. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. 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. Alcuni progetti saranno finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

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 di Biologia Cellulare e Neuroscienze 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 "Farmaci Biologici Cellulari" – 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- e 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 alla rete stessa. In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI e partecipa, insieme al Dipartimento di BCN, allo sviluppo del nodo nazionale per l'Infrastruttura di Ricerca Europea ECRIN.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande 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 nuove piattaforme diagnostiche e terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro, alla medicina rigenerativa e a malattie ematologiche e rare di particolare impatto socio-economico e sanitario.

### **Resoconto attività 2013**

Le attività del Dipartimento del 2013 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del Dipartimento stesso.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2013 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro

i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche. A queste attività di ricerca di base e preclinica si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato da "ISS per ACC" e Commissione Europea per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accREDITAMENTO di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECI, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il Dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

## 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).

Lo scopo 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
  - 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*. Sulla base dei dati risultanti dall'analisi bioinformatica si è deciso di procedere alla ulteriore valutazione di geni coinvolti nel sistema interferon.
  - Studi *in vitro* e *in vivo* su linea MCA205 e C57BL/6 per dimostrare il coinvolgimento del *pathway* dei recettori endosolici dell'IFN di tipo I e di TLR3 nella risposta alla terapia con antraci cline. Lo studio, in collaborazione con l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia, chiarisce il ruolo dell'interferon di tipo I nell'induzione di apoptosi immunogenica in modelli sperimentali murini. Il lavoro giunto a conclusione è prossimo alla pubblicazione su un'importante rivista scientifica.
  - 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 CRC proponendosi come strumento di indagine diagnostica e prognostica per questo tipo di tumore. La ricerca mediante tecniche ELISA messe a punto *ex novo* della proteina nel siero dei pazienti CRC sta dando dei risultati positivi apparentemente predittivi di progressione di malattia. Si sta procedendo alla raccolta e caratterizzazione di ulteriori campioni di siero di pazienti con storia clinica nota per costruire un data base più ampio e significativo.
  - Definizione del ruolo di IRF-1 nella mediazione dell'effetto antitumorale determinato dalla combinazione di chemio e immuno-terapia in modelli sperimentali murini. Lo studio ha dimostrato il coinvolgimento di IRF-1 nell'effetto immunoadiuvante della ciclofosfamide in combinazione con immunoterapia adottiva antitumorale. Un ultimo esperimento di conferma è in fase di preparazione.
  - Studio di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli murini di tumore spontaneo della mammella su topi transgenici Her2-NEU. Lo studio è in fase avanzata di completamento e i risultati mostrano come la chemioterapia sia in grado di rompere la tolleranza immunologica indotta dal tumore e rendere quest'ultimo sensibile al trattamento immunoterapico. Il lavoro giunto a conclusione è prossimo alla stesura per l'invio ad una rivista scientifica.
  - Studio del microambiente tumorale con particolare riferimento al ruolo dei macrofagi associati al tumore (TAM) nella risposta anti-tumorale in modelli 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 34 e tutti i pazienti hanno terminato il ciclo completo di trattamento. L'arruolamento dei pazienti è stato temporaneamente interrotto per consentire una valutazione interinale dei risultati immunologici e clinici. Questi ultimi mostrano un significativo incremento del periodo privo di malattia e del tempo totale di sopravvivenza. Sono state pianificate ulteriori analisi immunologiche per chiarire meglio i meccanismi coinvolti nell'azione terapeutica.
  - È in corso, in collaborazione con il Reparto di Immunoterapia sperimentale, lo studio clinico di fase I di vaccinazione mediante inoculo intralesionale di IFN-DC in pazienti con melanoma superficiale. Cinque pazienti sono stati già sottoposti a trattamento. I test

immunologici per la valutazione delle risposte antitumorali sono stati messi a punto e sono in corso le analisi sui singoli pazienti.

## Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- Progetti di ricerca
  - Nell'ambito del progetto di ricerca CNS9 "Valutazione della *storage lesion* delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico", svolto in collaborazione con UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale del Policlinico Umberto I di Roma, è continuato lo studio delle unità di emazie per trasfusione di donatori normali e con *trait* sferocitico per caratterizzare la *storage lesion* e la vitalità delle emazie a diversi tempi di conservazione. Sono state valutate le modificazioni delle proprietà reologiche e della morfologia dei globuli rossi, le anomalie strutturali della membrana cellulare e le alterazioni delle capacità metaboliche e ossido-riduttive eritrocitarie confrontando emazie normali e con difetto congenito.
  - Nell'ambito del progetto di ricerca "Alterazioni emoreologiche e fenomeno del *no-reflow* nell'infarto acuto", svolto in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, è proseguito lo studio dei pazienti STEMI, NON STEMI e angine stabili per valutare le alterazioni emoreologiche nel setting dell'infarto acuto. Sono stati valutati i parametri emoreologici viscosità plasmatica, viscosità ematica nativa e normalizzata, viscoelasticità e aggregazione di tre gruppi di pazienti mettendoli in relazione ai parametri cardiologici, chimico clinici, coagulativi, ecocardiografici, per verificare l'esistenza di una associazione tra alterazioni emoreologiche e incidenza di *no-reflow*.
  - Nell'ambito del progetto finalizzato "*New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: in vitro and in vivo studies* U04- Studi clinici nella  $\beta$ -Talassemia: nuove strategie" è iniziato uno studio per 1) valutare il profilo emoreologico di pazienti con  $\beta$ -talassemia intermedia e *major* in relazione ai parametri di disfunzione endoteliale in presenza o meno di terapia ferro-chelante e 2) sviluppare nuove strategie terapeutiche con la finalità di ridurre le reazioni infiammatorie e la disfunzione endoteliale.

- Attività di controllo e valutazione

Il Reparto, in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) emoderivati, effettua il Controllo di Stato dei medicinali albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio secondo quanto previsto dal Decreto 31 marzo 2008, con il rilascio di un certificato per ciascun lotto di medicinale valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito del Network Europeo dell'EDQM.

Nell'ultimo anno ha partecipato a due Studi Collaborativi europei organizzati dall'EDQM riguardanti il Fattore VIII (BSP 112) e l'assegnazione dei valori allo Standard di Riferimento Internazionale dell'Attivatore della Precallicreina (BSP 119).

È stata effettuata la sorveglianza *post-marketing* e farmacovigilanza dei medicinali emoderivati e la valutazione tecnico-scientifica di dossier dei farmaci emoderivati su richiesta dell'AIFA.

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 ematologiche e oncologiche è basata sullo studio delle cellule staminali dei tumori (Cellule Staminali Tumoralì, CST), finalizzato all'individuazione di terapie antitumorali innovative tramite inibizione dei meccanismi responsabili della sopravvivenza e proliferazione tumorale.

Nei laboratori della Biobanca di cellule staminali tumorali, così come in alcuni laboratori del Reparto, si svolge la fase preliminare di isolamento di cellule staminali da tessuto, che in coltura danno origine alle corrispondenti linee cellulari, successivamente caratterizzate e crioconservate per i futuri usi sperimentali.

L'attività scientifica dei diversi gruppi afferenti al Reparto, pur se molto diversificata, si articola intorno a due obiettivi comuni: lo sviluppo e validazione di nuove molecole in grado di inficiare la sopravvivenza delle CST e l'individuazione di molecole con funzione di biomarcatori predittivi di risposta, in grado cioè di predire l'efficacia dei trattamenti terapeutici a bersaglio molecolare (definiti anche *targeted therapies*).

La ricerca di nuovi agenti terapeutici è basata sull'analisi del ruolo dei microRNA e sullo sviluppo e validazione di anticorpi monoclonali e inibitori di proteine ad attività enzimatica.

I microRNA, piccole molecole di RNA non codificante, costituiscono dei regolatori dell'attività post-trascrizionale, e numerosi dati scientifici ne indicano il coinvolgimento nella progressione dei tumori. L'analisi dei profili di espressione dei miR nelle cellule tumorali attraverso metodiche come l'analisi di *microarray* o la PCR quantitativa, oppure lo screening di ampie librerie di sequenze antago-miR, denominate *locked nucleic acids* (LNA) ha permesso di identificare alcuni miR con ruolo oncogeno e oncosoppressore, che sono stati poi sperimentalmente silenziati o sovraespressi per verificarne gli effetti sulla crescita tumorale. Si è potuto così studiare, nel corso del 2013, il ruolo dei miR-361-3p, 512-5p e 1271 nel carcinoma mammario, sia nelle cellule *in vitro* che nei modelli tumorali *in vivo*, e valutare potenziali strategie terapeutiche LNA-mediate. Con analoghe modalità è stato portato avanti lo studio del ruolo dei miR-15a e 16 nello sviluppo di metastasi ossee da carcinoma prostatico.

Sempre nell'ambito delle terapie a bersaglio molecolare, è in corso da alcuni anni una linea di attività incentrata sulla generazione e valutazione dell'attività funzionale di anticorpi monoclonali contro le CST di polmone, in particolare il tumore del polmone non a piccole cellule di tipo squamoso, dotati di valore diagnostico e potenziale ruolo terapeutico. Dopo la generazione degli anticorpi, l'attività di questi ultimi è valutata sia in coltura (attraverso citometria a flusso) che su tessuto (con analisi immunostochimica) nel confronto fra cellule tumorali e cellule sane, per sincerare la loro specificità verso il tessuto tumorale.

Per quel che riguarda invece la messa a punto di nuove molecole antitumorali di sintesi, è stato recentemente approfondito il ruolo antitumorale dell'ABT-737, un inibitore delle proteine Bcl-2/Bcl-XL, verso le CST quiescenti di polmone.

La validazione di biomarcatori predittivi di risposta consiste nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. È questo il caso della proteina EGFR, per la quale in questi anni è stato valutato lo stato di attivazione in relazione alla responsività verso i trattamenti con erlotinib e gefinitib, due inibitori di tirosin chinasi, in CST e modelli tumorali di polmone. Nell'ambito del carcinoma renale, invece, a partire da CST, tessuti e plasma di pazienti è possibile realizzare dei profili molecolari paziente-specifici basati sull'espressione di geni e miRNA, attraverso estrazione di DNA e RNA e successiva analisi tramite DNA sequencing, *miRNA array* e *reverse phase protein microarray* (RPPM); i profili molecolari ottenuti sono poi messi in relazione con la sensibilità dei pazienti alle *targeted therapies*. Per

quel che riguarda il tumore del colon, è stata approfondita l'analisi dell'espressione della proteina Cripto-1, della quale è stata individuata la progressiva down-modulazione durante il differenziamento. L'identificazione di meccanismi di omeostasi cellulare in grado di controllare la stabilità nell'espressione della proteina nella popolazione staminale ha aperto la strada ad ulteriori possibili indagini circa il possibile ruolo dell'omeostasi dei sistemi cellulari in risposta alle *targeted therapies*. Infine, utilizzando l'ampia base dati del database del *Cancer Genome Atlas project*, è in corso uno screening bioinformatico per la ricerca di biomarcatori prognostici, predittivi e di farmacoresistenza nel carcinoma di colon, mammella e polmone, svolto attraverso analisi comparativa di dati riguardanti i profili di espressione di RPPM, analisi del genoma e del trascrittoma, farmaco sensibilità e farmaco resistenza di librerie di composti di interesse farmacologico.

## Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca è stata focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali. Abbiamo recentemente isolato e caratterizzato gli osteoprogenitori o periciti CD146+ da midollo osseo di donatori normali. Le cellule CD146+ rappresentano la frazione multipotente delle cellule stromali mesenchimali, dato che una singola cellula CD146+ è capace di generare *in vivo* osso e nicchia ematopoietica quando trapiantata nel topo. Sulla base delle caratteristiche fenotipiche e funzionali di queste cellule, inizialmente isolate da midollo osseo, siamo stati successivamente in grado di riconoscerle e isolarle da polpa dentaria, tonsilla, fegato fetale, amnios, ileo e colon normali o sede di malattia di Crohn. A dispetto di una identità fenotipica, definita mediante 44 antigeni di superficie, si stanno definendo differenze significative sul profilo del differenziamento e della espressione degli HOX nelle mesenchimali di differente origine tissutale. Parallelamente cominciamo ad evidenziare differenze del trascrittoma e delle funzioni immunomodulatorie. Abbiamo inoltre ottimizzato la loro funzione di supporto dell'ematopoiesi inducendone il differenziamento osteoblastico. Le cellule stromali mesenchimali vengono attualmente utilizzate in studi clinici sperimentali di fase 2 e fase 3 sulla base delle loro caratteristiche immunomodulatorie (GVHD, *Crohn's disease*, *type I diabetes*, *multiple sclerosis*, *septic shock*), antiapoptotiche e rigenerative (*heart infarction*, *chemo/radioprotection*) e differenziative (*tendon*, *meniscus*, *cartilage and bone regeneration*). Riteniamo che l'utilizzo in clinica di queste cellule, nonostante i promettenti risultati e la assenza di tossicità acuta riportati ad oggi, sia prematura in assenza di una precisa comprensione meccanicistica e funzionale delle stesse. In particolare siamo interessati allo studio della funzione immunomodulatoria da esse esercitata e in particolare al loro ruolo nella patogenesi delle malattie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) come la malattia di Crohn, in rapido aumento nei Paesi altamente civilizzati. La nostra interpretazione sull'effetto positivo esercitato dal loro utilizzo sistemico nella malattia di Crohn è che le mesenchimali intestinali vadano incontro ad esaurimento numerico o funzionale e risultino quindi insufficienti a mantenere localmente adeguati livelli di tolleranza immunitaria. È stato individuato un sistema di coltura ed espansione degli emangioblasti, rarissime cellule staminali capaci di generare sia cellule ematopoietiche, che endoteliali e ora si è alla ricerca dei meccanismi che regolano le transizioni e gli equilibri dinamici fra cellule staminali e cellule differenziate. Infine, nell'ambito dello studio sieroproteomico, sono state individuate molecole con valenza diagnostica nel melanoma e in altre neoplasie in frequente aumento.

## Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Nell'ambito del progetto di ricerca finalizzata Malattie Rare "New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: in vitro and in vivo studies", abbiamo proseguito lo studio integrato *in vitro* e *in vivo* per identificare nuove terapie di trattamento della  $\beta$ -talassemia umana con particolare riferimento all'induzione di alti livelli di sintesi di emoglobina fetale (HbF) con nuove molecole, alla riduzione del sovraccarico di ferro nonché al controllo dell'aspetto emoreologico e coagulativo. Uno dei principali obiettivi è stato, inoltre, quello di dimostrare alcuni dei meccanismi molecolari alla base della riattivazione dell'HbF con lo *stem cell factor* (SCF). A tale riguardo, è stata analizzata l'espressione dei fattori trascrizionali attraverso i quali lo SCF può indurre la sintesi di HbF in colture eritroidi unilinea di cellule CD34+ isolate dal sangue periferico umano (PB). Abbiamo dimostrato che la riattivazione di HbF indotta dallo SCF implica una coordinata down-modulazione di BCL11A, SOX6 e KLF1, tre noti repressori della trascrizione della  $\gamma$ -globina. Abbiamo inoltre espanso colonie di topi transgenici con geni globinici umani alfa, gamma e beta normali nonché beta falcemici eterozigoti. Questi animali rappresentano un ottimo modello per gli studi preclinici di nuovi approcci terapeutici per le  $\beta$ -emoglobinopatie.

Notevole importanza riveste poi lo studio dei miR nella regolazione genica dell'ematopoiesi normale e patologica. Abbiamo analizzato il ruolo funzionale del miR-486-3p nel differenziamento eritropoietico mediante esperimenti di over-espressione/inibizione in colture eritroidi di progenitori PB-CD34+. Il miR-486-3p, attraverso la regolazione del suo target diretto BCL11A, modula l'espressione della  $\gamma$ -globina. Abbiamo quindi analizzato in un limitato numero di pazienti  $\beta$ -talassemici, i livelli proteici di BCL11A e di  $\gamma$ -globina nonché l'espressione del miR-486-3p. I nostri dati indicano che il livello medio di espressione del miR-486-3p, significativamente più elevato nei talassemici, possa essere legato agli alti livelli di HbF presenti in questi pazienti.

L'effetto dello SCF è stato valutato anche su alcuni geni coinvolti nel sovraccarico del ferro, tipico di questa malattia. L'analisi del ruolo della via di *signaling* epcidina-ferroportina (FPN1) nel sovraccarico di ferro dovuto ad eritropoiesi inefficace ha prodotto risultati preliminari molto incoraggianti: pazienti con  $\beta$ -talassemia major e intermedia, caratterizzati da una marcata over-espressione del gene FPN1 e GDF15 rispetto ai soggetti normali, mostrano una risposta significativa al trattamento *in vitro* con lo SCF che sembra riportare i livelli di espressione dei geni a valori simili a quelli normali. In parallelo, lo studio sulla ricerca di associazione tra SNPs nel promotore di FPN1 e un quadro clinico di iper-ferritinemia ha indicato che la variazione di sequenza in posizione -2162 potrebbe essere responsabile della forte inibizione dell'attività del promotore P2 var II-noIRE in condizioni basali e della insensibilità al trattamento con emina.

Nell'ambito dello studio dei meccanismi alla base della "resistenza all'aspirina" in pazienti con disturbi cardiovascolari, svolto in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, negli anni precedenti avevamo evidenziato che l'aspirina può essere espulsa dalle piastrine attraverso il trasporto mediato dalla proteina MRP4 (*multidrug resistance protein-4*), e la over-espressione di questo trasportatore è alla base del fallimento dell'azione antiplastrinica dell'aspirina. La ricerca è quindi proseguita analizzando gli effetti che l'aspirina induce sull'espressione genica nei megacariociti portando alla over-espressione di MRP4 nelle piastrine di soggetti in terapia antiplastrinica a lungo termine. I nostri risultati indicano che la capacità dell'aspirina di aumentare l'espressione di MRP4 è dovuta all'attivazione del recettore nucleare PPAR $\alpha$  e che il trattamento *in-vivo* con aspirina influenza il pattern piastrinico proteico attraverso la regolazione genica nei megacariociti.

Infine, nell'ambito dei progetti riguardanti la caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CSC) di colon, gli studi compiuti durante lo scorso anno hanno permesso la validazione delle

CSC come modelli predittivi di risposta a terapia nei pazienti, specificamente per quanto riguarda l'effetto dell'inibitore di EGFR cetuximab. Esperimenti preliminari di fosfoproteomica indicano che lo stato di attivazione del *pathway* di EGFR potrebbe costituire un indicatore di sensibilità in linee individuali.

#### *Attività istituzionale*

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.

## **Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche**

L'attività di ricerca del Reparto si inquadra nell'ambito dell'oncogenomica e della genetica molecolare, umana e medica. Diverse linee di ricerca sono dirette alla comprensione delle basi molecolari delle RASopatie, un gruppo di malattie dello sviluppo con predisposizione all'insorgenza di neoplasie, e di altre malattie genetiche rare, attraverso l'uso di nuove tecnologie di sequenziamento ad alta processività del genoma e del trascrittoma. Il ruolo patogenetico delle lesioni molecolari sottostanti queste malattie viene caratterizzato utilizzando modelli animali (*C. elegans*) e sistemi sperimentali *in vitro*. Nell'ambito dell'oncogenomica, l'attività è rivolta all'identificazione di nuovi eventi molecolari implicati nell'oncogenesi. Infine, l'attività di ricerca è volta alla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della sindrome di Gaucher.

Per quanto riguarda l'attività svolta nel 2013 una prima linea di ricerca è stata finalizzata all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e alla comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici. Tra i diversi risultati ottenuti, l'attività sperimentale ha portato all'identificazione di un nuovo gene malattia implicato nelle RASopatie e alla comprensione delle cause molecolari alla base della sindrome di Fine-Lubinsky e della sindrome di Primrose. Studi di oncogenomica sono stati diretti alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle cellule staminali tumorali (polmone e colon-retto). Infine, l'attività di ricerca è stata rivolta allo studio delle varianti della saposina C associate a una forma rara di malattia di Gaucher.

## **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.

Per quanto riguarda lo studio delle malattie renali, nel corso dell'anno 2013 si è concluso lo studio in collaborazione con il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute per la valutazione della incidenza di malattia renale cronica (MRC) e della correlazione tra funzionalità renale e patologia cardiovascolare in una popolazione generale del centro Italia. Lo studio ha dimostrato per la prima volta che in una popolazione generale anziana a basso rischio cardiovascolare e bassa prevalenza di insufficienza renale cronica (definita come velocità stimata di filtrazione glomerulare, eGFR,  $< 2$ ), variazioni anche modeste della eGFR in aumento o in diminuzione ( $2$  o  $\geq 109$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) sono associate ad un aumento di incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. I risultati ottenuti suggeriscono che la eGFR potrebbe essere utilmente considerata nella predizione del rischio per questa fascia di popolazione e rappresentano una solida base per prossimi studi su scala nazionale.

Nel corso dell'anno si sono anche concluse le attività sperimentali relative allo studio clinico longitudinale, multicentrico, mirato a valutare gli effetti a breve e lungo termine di trattamenti emodialitici innovativi su infiammazione e stress ossidativo e, in particolare, sui livelli ematici delle vitamine A, C ed E di pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale. Lo studio ha consentito di dimostrare che, in confronto al trattamento di emodiafiltrazione standard, la emodiafiltrazione con re-infusione dell'ultrafiltrato consente di ridurre significativamente la perdita intradialitica di vitamina C, un fenomeno ascrivibile al risparmio di vitamina C endogena durante la fase convettiva di depurazione. Lo studio ha inoltre dimostrato che, nell'ambito delle tecniche con re-infusione endogena, l'utilizzo di membrane ad alto cutoff di PM consente una migliore depurazione di molecole a medio e alto PM (tra le quali la retinol binding protein) e un modesto ma significativo miglioramento della condizione di ipervitaminosi A riscontrata in questi pazienti. Nel corso dello studio è stato messo a punto un nuovo metodo analitico RP-HPLC-UV in modalità a soppressione ionica per il dosaggio semplice e affidabile della vitamina C e dell'acido urico in plasma umano. È proseguito ed è in corso di finalizzazione lo studio analitico relativo alla stabilità della vitamina C in campioni di sangue e plasma umani che ha consentito di caratterizzare le cinetiche di degradazione *ex vivo* di questa vitamina nonché di mettere a punto una procedura semplice che ne consenta il dosaggio affidabile in contesti clinici e di ricerca.

Per quanto riguarda l'oncologia, a seguito di uno screening di una *library* di inibitori di microRNA abbiamo identificato alcune molecole in grado di inibire la proliferazione cellulare e di indurre apoptosi in cellule derivate da carcinomi polmonari e di mammella (staminali tumorali e linee immortalizzate commerciali). Abbiamo esteso lo screening della *library* a cellule tumorali di colon, mutanti nel *pathway* di KRAS. L'identificazione di alterazioni specifiche in tumori portatori di tali mutazioni infatti potrebbe condurre a nuove strategie terapeutiche per quei pazienti che non rispondono alle attuali terapie con inibitori dell'EGFR poiché le mutazioni che attivano la *pathway* di KRAS generalmente conferiscono resistenza all'antagonismo del signaling di EGFR. È prevista inoltre la verifica *in vivo* dei risultati ottenuti *in vitro* con l'utilizzo di modelli di tumori xenogenici indotti dall'iniezione di cellule staminali tumorali di carcinoma del colon-retto umane in topi gravemente immunodeficienti.

È proseguita poi l'attività di ottenimento e caratterizzazione di linee di cellule staminali tumorali particolarmente di carcinoma del colon-retto e glioblastoma multiforme in collaborazione con centri clinici.

È stato inoltre effettuata un'analisi delle vie di trasduzione del segnale associate all'efficacia di farmaci di nuova concezione mediante *microarray* di proteine a fase-inversa (RPPA) con i quali è possibile visualizzare lo stato di fosforilazione di un numero elevato di proteine che svolgono funzioni nelle vie di segnale coinvolte nell'oncogenesi. È stato possibile studiare gli effetti molecolari del trattamento con anticorpo monoclonale cetuximab o con la piccola molecola inibitore del EGF-R erlotinib, rispettivamente su cellule staminali tumorali da tumore del colon-retto e da carcinoma polmonare. Abbiamo inoltre confrontato, sempre a livello fosfoproteomico, campioni microdissezionati da xenotrapianti indotti dall'inoculo di cellule derivate da carcinomi del colon-retto, staminali tumorali o commercialmente disponibili (NIH-60). All'interno dello stesso esperimento è stata aggiunta un gruppo di campioni microdissezionati da tumori primari del colon-retto di stadio paragonabile a quello degli xenotrapianti utilizzati, ma non omologhi. L'intento è stato quello di definire le caratteristiche molecolari degli xenotrapianti da cellule staminali tumorali rispetto ad un tumore analogo ottenuto direttamente da paziente e rispetto agli xenotrapianti da cellule tumorali commerciali attualmente usati come modello di studio pre-clinico.

Lo studio delle cellule staminali tumorali è stato esteso al glioblastoma e abbiamo trattato, *in vitro*, diverse linee cellulari con proprietà staminali ottenute da glioblastoma, con una libreria di

inibitori di chinasi. Dopo una serie di esperimenti di titolazione dei farmaci che sono risultati efficaci al primo ciclo di trattamento, siamo riusciti a definire una cerchia ristretta di target molecolari potenzialmente utile nelle cellule staminali da glioblastoma. Attraverso l'inibizione simultanea dei target prescelti con il farmaco UCN-01, un analogo della staurosporina, siamo riusciti a indurre morte in buona parte delle nostre linee cellulari staminali di glioblastoma, sia *in vitro* sia *in vivo*.

È proseguita l'attività di caratterizzazione fenotipica, immunohistologica e funzionale dei nuovi anticorpi monoclonali rivolti verso le cellule staminali di glioblastoma e carcinoma del colon generati negli anni precedenti. È in corso inoltre la valutazione di nuovi anticorpi monoclonali generati mediante immunizzazione con DNA nudo codificante per antigeni identificati come maggiormente espressi nelle cellule staminali tumorali di carcinoma del colon-retto.

Al personale del Reparto è affidato il compito della gestione della *facility* di citofluorimetria del Dipartimento nella quale si effettuano analisi e sorting mediante citofluorimetria multiparametrica oltre che nell'ambito dei progetti del Reparto anche a supporto degli altri reparti del Dipartimento o in collaborazione con altri dipartimenti dell'Istituto o con gruppi di ricerca di altre istituzioni.

In ambito istituzionale, nel corso del 2013 è proseguita la collaborazione con il Servizio di Prevenzione e Protezione, in particolare con la partecipazione a sopralluoghi per l'aggiornamento del DVR, a valutazioni di problematiche relative alla sicurezza dei luoghi di lavoro e alla tutela della salute dei lavoratori e ad attività di informazione e formazione specifica del personale dell'ISS, ai sensi dell'art.37 del DL.vo 81/2008 e accordo Stato-Regioni del 21/12/2011. Sono state inoltre elaborate linee guida sul corretto utilizzo delle sostanze chimiche nei laboratori. Nel 2014 proseguirà la collaborazione con il SPP per l'aggiornamento del DVR, l'attività didattica e verranno elaborate nuove linee guida relative ai rischi specifici a cui il lavoratore è esposto in relazione all'attività svolta.

Altra attività istituzionale svolta dal Reparto è rappresentata dall'impegno nella valutazione dei protocolli di studio clinico e nella estensione di pareri per la Commissione per la valutazione della sperimentazione clinica di fase I, su quesiti rivolti all'Istituto da altre amministrazioni e in procedure di autorizzazione al commercio di nuovi farmaci con procedura centralizzata europea.

## 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.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

*Studi sul ruolo delle interazioni precoci di HIV-1 con cellule bersaglio (cellule dendritiche, macrofagi, cellule epatiche stellate), determinanti critici nella patogenesi dell'AIDS.*

- Caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale e dei profili di espressione di microRNA in cellule dendritiche (DC) e cellule epatiche stellate (HSC) esposte alla glicoproteina virale gp120. Nel corso del 2013 è stato completato lo studio riguardante la caratterizzazione della cascata di trasduzione del segnale attivata dall'interazione precoce di HIV-1 con le DC, individuando nell'asse STAT3/IL-6 una componente chiave della risposta cellulare alla gp120. In collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, abbiamo inoltre valutato il coinvolgimento di microRNA (miR) nella regolazione di questi processi. In collaborazione con l'Università di Firenze, lo studio del profilo di espressione di miR modulati dalla gp120 è stato esteso alle HSC.

- Ruolo del TLR4 nell'interazione precoce di HIV-1 con macrofagi e HSC. Sono stati condotti studi volti a verificare il coinvolgimento dei *Toll-like receptors* (TLRs) nella risposta di macrofagi e HSC alla gp120 (in collaborazione con il Dott. F. Marra, Università di Firenze). I risultati ottenuti dimostrano come il riconoscimento di TLR4 da parte della gp120 attiva risposte secretorie e migratorie in queste cellule, così come vie di trasduzione del segnale (NFkB/MAPK, inflammasoma). Inoltre, in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, sono in corso studi di *modeling*, volti a validare tale interazione.
- Effetti immunomodulatori di gp120 di HIV-1 in macrofagi. È stato completato e pubblicato lo studio riguardante il ruolo della fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifica (PI-PLC)  $\beta$ 1 nella cascata di trasduzione del segnale, attivata dall'interazione della gp120 con il co-recettore CCR5, coinvolta nella produzione di CCL2.

*Studi sul ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1*

- Ruolo della CCL2 nella regolazione dell'espressione di fattori di restrizione in macrofagi. Nell'ambito degli studi riguardanti i meccanismi molecolari mediante i quali la CCL2 prodotta endogenamente dal macrofago modula la replicazione di HIV-1, abbiamo caratterizzato il ruolo di questa chemochina nella regolazione dell'espressione di fattori di restrizione cellulari (membri della famiglia APOBEC3, SAMHD1) importanti per la resistenza/permissività all'infezione da HIV-1 dei monociti/macrofagi. Sono stati inoltre indagati i meccanismi molecolari alla base dell'induzione di A3A come conseguenza del blocco della CCL2, con particolare attenzione al ruolo dell'IFN di tipo I e delle vie di trasduzione del segnale.
- Approcci farmacologici di blocco di CCL2/CCR2. Si stanno valutando alcuni farmaci che inibiscono l'asse CCL2/CCR2 nell'ambito dell'infezione da HIV-1. In particolare, in collaborazione 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 dimostrano che il bindarit inibisce la replicazione virale in queste cellule, ma con meccanismi almeno in parte diversi rispetto a quelli che si osservano in seguito al blocco della CCL2 mediante anticorpi specifici. Inoltre, in collaborazione con *Tobira Therapeutics*, USA, sono in corso studi riguardanti il cenicriviroc, un antagonista recettoriale che blocca sia il CCR5 che il CCR2, e che è attualmente in sperimentazione clinica in pazienti HIV positivi. Nell'ambito di questi studi, stiamo analizzando l'effetto di questo composto sull'espressione di fattori di restrizione sia *in vitro* in macrofagi infettati con HIV-1 che in PBMC *ex vivo* isolati dai pazienti inclusi nella sperimentazione clinica.

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

Manipolazione genetica e farmacologica del potenziale immunostimolatorio delle DC. Lo studio sulla caratterizzazione funzionale delle DC silenziate per STAT3 con il quale dimostriamo il ruolo di questo fattore come *check point* della soppressione delle risposte Th1 è stato completato e ampliato. In particolare, è stato approfondito il meccanismo attraverso il quale il silenziamento di STAT3 influenza il *cross-talk* con i linfociti T  $\gamma\delta$ . In collaborazione con l'Università di Padova e con la Fondazione Edmund Mach, *IASMA Research and Innovation Centre*, abbiamo completato l'analisi dei dati di *microarray* al fine di individuare nuovi geni e miR attivati precocemente in DC trattate con poly (I:C). È in corso l'organizzazione dei dati per la loro pubblicazione.

*Ruolo di mediatori solubili e recettori per il riconoscimento di patogeni (PRR) in macrofagi nella regolazione della risposta immunitaria.*

Lo studio riguardante l'espressione di "C-type lectin receptors" in macrofagi e DC e la loro regolazione da parte di IFN di tipo I e IL-3 è stato completato e pubblicato.

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

- La vitamina D3 (vitD3) come modulatore della Sclerosi Multipla (SM): metabolismo, attività immunoregolatoria e relazione con l'IFN di tipo I in cellule dendritiche. Il progetto è giunto a conclusione e i risultati ottenuti sono stati in parte pubblicati e in parte sono in corso di finalizzazione. Gli studi svolti possono essere riassunti in due sezioni principali: (i) analisi della risposta alla 1,25(OH)2D3 in due diversi modelli di DC (IFN-DC e IL4 DC) generate *in vitro* da monociti isolati dal sangue di 3 gruppi di donatori: soggetti con MS non sottoposti ad alcuna terapia, soggetti con MS in terapia con l'IFN $\beta$  e donatori sani. Lo studio dell'immunofenotipo e della capacità di produrre citochine e di attivare cellule T non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi sperimentali, ma ha messo in evidenza interessanti differenze tra i due modelli sperimentali. Inoltre abbiamo osservato che sia la 1,25(OH)2D3, che il suo principale precursore circolante, 25OHD3, inducono la secrezione di alti livelli di CCL2, una chemochina il cui ruolo nella patogenesi della MS è ancora controverso. I livelli di secrezione indotti nelle DC dei pazienti si sono rivelati più bassi rispetto a quelli indotti nelle DC dei donatori sani; (ii) analisi dello status della vitD nei donatori. Lo studio, effettuato affiancando alla misura della concentrazione plasmatica di 25OHD3 quella di DBP, la sua principale proteina trasportatrice, ci ha permesso di evidenziare la presenza di livelli significativamente più alti di DBP nei pazienti durante le fasi di remissione clinica, ma non durante le fasi di ricaduta, rispetto ai donatori di controllo.
- La lattoferrina bovina come regolatore della secrezione di CCL1 in monociti e DC. Nell'ambito dello studio degli effetti immunomodulatori della lattoferrina bovina (bLf) abbiamo completato il lavoro riguardante l'induzione di CCL1 da parte della bLf, caratterizzandone il meccanismo e i recettori coinvolti, evidenziando interessanti differenze nelle capacità induttive della bLf in relazione allo stadio di differenziamento cellulare.

*Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune (in collaborazione con il Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS)*

- Alterazioni funzionali di adipociti e cellule immuni del tessuto adiposo viscerale associate all'obesità. È stato completato lo studio sulle relazioni tra la composizione del tessuto adiposo e l'attivazione di fattori trascrizionali e sugli effetti di specifici acidi grassi, con azione pro- od anti-infiammatoria, sull'adipocita. I risultati ottenuti dimostrano l'esistenza di un circuito regolatorio all'interno del tessuto adiposo, in grado di controllare la risposta infiammatoria.
- Effetti anti-infiammatori di composti polifenolici in DC. È stato completato lo studio sulla capacità di componenti bioattivi del cibo di prevenire o migliorare alterazioni immunologiche e infiammazione inappropriata. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il metabolita polifenolico PCA esercita effetti anti-infiammatori in DC, che correlano con una maggiore attivazione del fattore trascrizionale.
- Definizione del *cross-talk* tra adipociti e cellule immunitarie. Per valutare le interazioni funzionali tra tessuto adiposo e cellule dell'immunità innata, sono in corso studi volti a definire gli effetti dei fattori solubili prodotti da adipociti di soggetti normopeso e obesi sulle caratteristiche fenotipiche e funzionali di DC. Risultati preliminari indicano come tali interazioni inducano nelle DC maturazione e attivazione cellulare.

*Ruolo dei segnali trasdotti da PRR e dei recettori degli estrogeni nella regolazione dell'omeostasi intestinale e nello sviluppo di malattie infiammatorie croniche*

Nell'ambito degli studi riguardanti la regolazione dell'omeostasi intestinale, abbiamo caratterizzato gli effetti del terreno condizionato (CM) di epitelio intestinale derivato da cellule Caco-2, esposto a ligandi del TLR8, sul differenziamento *in vitro* di DC e sull'attivazione di linfociti T gd. I risultati ottenuti indicano che l'epitelio così stimolato favorisce il differenziamento di una popolazione cellulare con caratteristiche regolatorie, in grado di inibire fortemente la produzione di IFN-g da parte sia di linfociti T CD4+ che di cellule T gd. Studi paralleli sono stati fatti utilizzando CM da cellule epiteliali intestinali (IEC) isolate da biopsie di colon di donatori sani o pazienti con morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa. In queste condizioni è stato osservato un effetto stimolatorio nei confronti dei linfociti T gd da parte di IEC derivate da pazienti, che si traduce in un'aumentata produzione di IFN $\gamma$ , e che correla con il grado di attività della malattia. Inoltre, in collaborazione con il Dipartimento BCN è stata fatta una caratterizzazione dell'espressione dei recettori degli estrogeni (ER) in cellule immuni del sangue periferico di questi pazienti, che suggerisce una relazione tra malattia e bassa espressione di ER $\beta$ . Questi dati sono in corso di validazione attraverso lo studio di un numero maggiore di donatori e di pazienti in terapia con immunomodulanti.

*Sferoidi tumorali 3D: un modello multicellulare superiore per studiare la biologia dei tumori*

Precedenti studi del gruppo hanno dimostrato che la tecnologia avanzata dei modelli tumorali 3D (sferoidi tumorali multicellulari, MTCS) ha un potenziale unico per testare i trattamenti antitumorali in un contesto cellulare tridimensionale e in un ambiente patofisiologico, permettendo quindi di ottenere risultati più attendibili. L'uso di MTCS 3D è stato esteso a ricerche centrate ad approfondire specifici aspetti del melanoma umano. In particolare, in collaborazione con il CNR, è iniziato un nuovo studio mirato a stabilire il ruolo svolto da specifiche mutazioni geniche (es., BRAF, NRAS e p16CDKN2A) nella radioresistenza e immunogenicità dei melanomi e la loro possibile associazione con uno status metabolomico unico (ottenuto mediante 1H-NMR) la cui identificazione potrebbe aiutare a definire e sviluppare marker predittivi. Tali studi sono stati condotti avvalendosi di MTCS 3D di melanoma cresciuti da linee di melanoma derivate da librerie internazionali o, principalmente, da biopsie di tumori primari o metastatici escissi da pazienti, caratterizzate per la presenza di specifiche mutazioni nei principali geni candidati. I risultati finora ottenuti indicano che: i) MTCS di melanoma hanno caratteristiche di crescita molto diverse rispetto ai corrispondenti monolayer 2D, sottolineando la concreta importanza dell'utilizzo dei modelli tumorali 3D per ottenere risultati più veritieri nella ricerca oncologica; ii) MTCS con differenti mutazioni geniche differiscono tra loro sia morfologicamente che per le dinamiche di crescita, a conferma dell'ipotesi che la specifica mutazione genica conferisce caratteristiche ben precise al pattern tumorale.

*Nuove strategie per l'identificazione di miR*

Nell'ambito di uno studio coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma abbiamo contribuito all'identificazione del miR-155 nel genoma di ratto attraverso nuovi approcci bioinformatici, validandone l'espressione in cellule spleniche.

*Attività di formazione e valutazione*

Il Reparto contribuisce alla formazione di studenti delle scuole di dottorato in Scienze Immunologiche e Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica, e di studenti dei corsi di laurea specialistica in Biotecnologie e in Scienze Biologiche (Sapienza, Università di Roma). Inoltre, il Reparto svolge attività di valutazione di articoli scientifici per diverse riviste internazionali.

## Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

### *Svolgimento di attività sperimentali per lo sviluppo di vaccini anti-tumorali terapeutici:*

- Studi per lo sviluppo di un vaccino terapeutico per linfomi non-Hodgkin (NLH) indolenti a cellule B (Collaborazione Dott.ssa Cox, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma). Gli studi hanno dimostrato che Cellule Dendritiche (IFN-DC), ottenute da pazienti con linfoma follicolare e pulsate con corpi apoptotici di linfoma autologo, inducono una potente risposta immune CD4, che CD8 ed espansione di linfociti NKT.
- Sono stati avviati studi per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di Linfoma Mantellare, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID)(Collaborazione Dott.re Dolcetti, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano). Attualmente sono in corso esperimenti atti a valutare se la risposta immune elicitata può essere protettiva verso la crescita, *in vivo*, del tumore autologo.

### *Svolgimento delle attività sperimentali su modelli umani e murini relative ai progetti:*

- “Control of direct and immune-mediated antitumor activities of IRF-8 by epigenetic drugs in colorectal cancer”;
- “Dissecting innate immune signaling in intestinal mucosa: role in shaping the inflammatory microenvironment and T cell responses in inflammatory bowel disease”;
- “Understanding and exploiting type I IFN antitumor immune mechanisms for development of novel cancer therapies”.

In dettaglio: i) valutazione dell'attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e dell'IFN-I su linee di CRC e melanoma in termini di arresto proliferazione cellulare, modulazione dell'apoptosi e segnali associati, blocco del ciclo cellulare (brevetto e due manoscritti in preparazione); ii) valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane e della correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali (manoscritto in preparazione); iii) studio del ruolo di IRF-8 nel crosstalk tra cellule immuni e melanoma in modelli murini IRF-8 KO trapiantati con linee di melanoma B16.F10 anche mediante uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e su modelli matematici; iv) studio dell'attività antitumorale e immunomodulante degli inibitori delle pompe protoniche (PPI) in modelli di melanoma (*in vivo*) e tumore al colon (*in vitro*); v) studio *in vivo* di nuovi peptidi antagonisti di CXCR4 (Collaborazione: Istituto Pascale, Napoli); vi) studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane; vii) studio del ruolo di IFN-I/microRNA nel differenziamento di DC; viii) studio degli effetti di overespressione di IRF1 e IRF8 in DC per mezzo di vettori lentivirali, sull'induzione di un'alterazione presentazione degli antigeni tumorali e induzione di una risposta immune antitumorale; ix) 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; x) valutazione dell'attività immunomodulante degli antigeni tubercolari PstS1, Ag85B e Ag85A sulla capacità delle DC di stimolare linfociti T naive e memory *in vitro* e *in vivo*; xi) studio del ruolo dell'IFN-I nella funzione di DC in pazienti con TB latente e attiva (manoscritto in preparazione); xii) studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane; xiii) studio del ruolo delle DC e dell'asse IL-33/ST2 in un nuovo modello murino di allergia al polline di cipresso nCupa1 (Collaborazioni: MIPI, ISS; University of Glasgow, UK). Studio degli effetti dell'infezione da HIV-1 (X4 e/o R5 strains) in cellule di CRC. (Progetto AIDS – 30H/24 Fas 3H/24); xiv) studi preliminari dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10 (Progetto AIRC 14297), xv) messa a punto di vettori lentivirali overesprimenti i fattori di trascrizione IRF1 e IRF8 per protocolli di trasfezione di cellule di melanoma B16.F10 (Progetto

Ricerca Finalizzata RF-2011-02347120). Attività di coordinamento della piattaforma dei Vaccini dell'infrastruttura EATRIS, al cui interno è stato avviato il progetto FP7 "European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases" (EURIPRED n° 312661).

#### *Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell*

- È stato chiuso l'arruolamento dei pazienti nel protocollo clinico "IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients" (Collaborazione: Prof.re P. Marchetti, IDI e A. O. Sant'Andrea, Roma). È attualmente in corso di svolgimento la valutazione delle risposte immunologiche al trattamento.
- È stata completata la convalida del metodo di espansione *ex vivo* di cellule NK e la preparazione dei documenti per la richiesta di autorizzazione del trial clinico "Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD)  $\geq 60$  years or not eligible for other post-CHR treatment modalities" (Università Sapienza di Roma).

## **Reparto Lipidi e arteriosclerosi**

L'attività del Reparto è fortemente incentrata nello studio di alcune specializzazioni delle membrane cellulari in particolare: 1) la caveola, una porzione distinta della plasma membrana in cui è contenuta l'associazione molecolare che organizza il segnale cellulare (questo sub-compartimento cellulare rappresenta anche un sito elettivo per lo studio della formazione neoplastica e del metabolismo lipidico e un possibile bersaglio farmacologico); 2) gli esosomi, organelli di 50-100 nm secreti da tutti i tipi cellulari attraverso un meccanismo di esocitosi, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Gli esosomi contengono miRNA, mRNA, molecole segnale, fattori di trascrizione ecc. che sono in grado di trasferire con grande efficienza da cellula a cellula conseguendo un effetto fisiologico di omeostasi cellulare. In modo antitetico gli esosomi provenienti da cellule patologiche (tumorali) trasmetteranno molecole in grado di indurre modificazioni epigenetiche. Caveole ed esosomi condividono porzioni di membrana comuni ma formano microdomini funzionalmente distinti secondo un piano cellulare pianificato. Isolati i due domini e analizzati con la proteomica, lipidomica o per gli RNA contenuti (trascritto mica) è possibile ottenere un insieme unico e integrabile di informazioni sugli avvenimenti molecolari che modificano il programma di un tumore primario in un metastatico. Tutti i componenti del gruppo di lavoro partecipano attivamente nel programma di ricerca.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

#### *Attività nell'ambito della infrastruttura europea EATRIS*

È stata sviluppata una metodologia di marcatura delle membrane cellulari di melanomi di varia progressione tumorale che ci ha permesso di controllare quantitativamente il traffico della secrezione vescicolare (esosomi) tramite il quale le cellule tumorali producono modificazioni epigenetiche su cellule bersaglio.

Inoltre, è stata introdotta la tossina colerica nel flusso esosomiale di trasmissione cellula-cellula che ci ha così consentito di conettere l'effetto specifico prodotto dalla tossina inserita nella cellula recipiente con gli esosomi attraverso la misurazione dell'innalzamento del cAMP.

Sono state infine studiate le condizioni micro ambientali quali l'acidità come inizio della riprogrammazione cellulare che consente a cellule di melanoma umano primarie di assumere caratteristiche di progressione metastatica quale la migrazione e l'invasività (vedi rendicontazione precedente per ulteriori dettagli).

La grande mole di dati prodotta ci vede ora impegnati nel compimento della stesura e invio di tre lavori che riguardano i temi sopra descritti. Tale attività di scrittura risulta quanto mai propizia in questo momento in quanto risulta coincidere con l'esaurimento dei fondi dedicati all'attuazione della sperimentazione ad essa pertinente ovvero all'approccio dello studio degli eventi molecolari veicolati dagli esosomi nella progressione tumorigenica.

Tuttavia la vincita del progetto della ricerca finalizzata triennale Biomedical RF-2011-02347300 dal titolo "Specialized-functionally connected membranes as caveolae and exosomes include molecular signature to decode melanoma progression mechanisms exploitable in clinical therapy" usufruibile nel 2014 ci consentirà di dare un rinnovato impulso e profondità a questi studi.

Continuano i nostri studi sulla caveola: porzione specializzata della plasma membrana per lo studio dei meccanismi molecolari neoplastici e più in generale patologici.

A latere di questo progetto principale abbiamo completato uno studio biofisico sul ruolo della caveolina proteina strutturale necessaria alla formazione caveolare. Sottomesso per la pubblicazione siamo in attesa degli esiti della revisione su PNAS. Tale studio descrive per la prima volta la capacità ordinatrice nei domini arricchiti in colesterolo denominati *rafts*.

## Reparto Metodologie trasfusionali

Nell'anno 2013 il Reparto ha continuato l'attività di ricerca su progetti che hanno come modello le cellule staminali mesenchimali (MSC), una popolazione cellulare che può essere ricavata da numerosi tessuti adulti e fetali e che ha suscitato grande interesse negli ultimi anni per le numerose potenzialità sia nella medicina rigenerativa che nell'interazione con le cellule tumorali. In particolare gli studi del Reparto si sono focalizzati sulle MSC derivate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC), che sono caratterizzate da una maggiore staminalità e da una ridotta immunogenicità rispetto a quelle osservate con le MSC derivate da midollo o da altri tessuti adulti.

È stato dimostrato che le WJ-MSC inducono l'amplificazione delle cellule staminali ematopoietiche derivate da sangue di cordone e che le cellule espanse hanno grande capacità di ripopolare il midollo di topi immunodepressi. Le WJ-MSC sono state utilizzate in co-culture con cellule staminali/progenitrici ematopoietiche e hanno determinato l'amplificazione del numero delle cellule CD34+ e il mantenimento di questa popolazione indifferenziata per oltre 20 giorni. L'attecchimento indotto dalle cellule espanse in co-cultura è stato osservato nel 100% dei topi trapiantati mentre nei topi trapiantati con cellule CD34+ non espanse l'attecchimento è risultato essere del 70%. Topi trapiantati con cellule in co-cultura per 7 giorni mostravano un attecchimento maggiore rispetto a quello ottenuto nei topi trapiantati con le cellule CD34+ non espanse; dimostrando l'efficacia del WJ-MSC non solo di preservare ma anche di migliorare le caratteristiche di ripopolamento delle cellule staminali/progenitrici ematopoietiche durante la coltura. I risultati di questo lavoro sono oggetto di pubblicazione.

Le WJ-MSC, caratterizzate dalla capacità di differenziare in tessuto cartilagineo, osseo, adiposo, sono state utilizzate anche per saggiare la loro abilità a differenziare, in particolari condizioni di coltura, nel fenotipo neuronale. Il differenziamento neuronale delle WJ-MSC è stato ottenuto in presenza di forskolina, un fattore noto per aumentare il livello intracellulare di adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Le WJ-MSC stimulate con forskolina rilasciano il fattore neurotrofico BDNF che regola il differenziamento neurale, la sopravvivenza e il riparo di specifici sottotipi di neuroni. Si può quindi ipotizzare un loro ruolo nel riparo delle aree danneggiate del SNC dove la sopravvivenza e il recupero funzionale dei neuroni può dipendere dalla sufficiente disponibilità di BDNF.

Nell'ambito degli studi sull'interazione tra MSC e tumore, è ancora controversa l'azione delle MSC che sono state descritte avere un'azione sia pro-tumorigenica che anti-tumorigenica, in relazione al tipo di cellule cancerose studiate. I nostri studi hanno riguardato l'interazione tra le WJ-MSK e una linea staminale di adenocarcinoma di polmone. Studi preliminari in un modello murino immunodepresso, in cui lo xenograft è stato indotto mediante inoculo di WJ-MSK e cellule staminali di adenocarcinoma, sembrano a favore dell'azione pro-tumorigenica delle MSC. Studi di caratterizzazione sugli effetti delle MSC sulle cellule tumorali, *in vitro* e *in vivo*, sono in corso per chiarire il ruolo svolto dalle MSC.

Un'altra linea di ricerca del Reparto riguarda la produzione di anticorpi verso cellule tumorali di adenocarcinoma polmonare. Tra i tanti ottenuti, sono stati studiati in particolare quattro anticorpi monoclonali che risultano molto positivi per le cellule staminali di adenocarcinoma di polmone e molto meno verso le stesse cellule tumorali differenziate e verso le linee di adenocarcinoma commerciali. Tali anticorpi monoclonali sono stati testati su sezioni di tessuto polmonare normale, di adenocarcinoma e metastatico: tre sono risultati avere una positività nei carcinomi polmonari e non nel tessuto normale. Sono stati quindi eseguiti studi funzionali al fine di valutare l'effetto di questi anticorpi sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento. Sono in corso studi per l'identificazione degli antigeni riconosciuti da questi anticorpi, che se risultassero marcatori specifici per il tumore, indicherebbero la via di un'applicazione diagnostica per questi anticorpi.

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

#### *Attività di controllo*

Il Reparto svolge un'importante attività di valutazione della parte di qualità di dossier di farmaci emoderivati richiesta da AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente:

- Procedure europee (mutuo riconoscimento, decentrate e centralizzate, con Italia sia Stato Membro di Riferimento sia Stato Membro "Concerned"): nuove AIC; Variazioni all'AIC; rinnovo di AIC.
- Procedure nazionali: nuove AIC; variazioni all'AIC; rinnovo di AIC.
- Valutazioni tecnico-scientifiche *ad hoc* di procedure europee (VHP) di dossier farmaci da utilizzare nella sperimentazione clinica. (1 espletata nel 2013).
- Incarichi di consulenza scientifica relativi a procedure europee di Scientific Advice (SA) (1 espletata nel 2013).
- Valutazione della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione / esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012) (6 espletate nel 2013).

Il Reparto partecipa con suoi esperti ai tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.

Con i suoi esperti designati si occupa di valutare, nell'ambito della sperimentazione clinica di fase I, qualità, farmacodinamica e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite e con alterazioni della componente piastrinica del sangue, e con altre patologie del sistema ematopoietico. La richiesta di parere è inoltrata dal gruppo che coordina gli esperti dell'ISS (Dip. del Farmaco).

Nel Reparto c'è un ispettore senior che effettua attività ispettiva a Stabilimenti di Produzione farmaceutica di "sostanza attiva" e di "prodotto finito", tra cui i farmaci emoderivati di verifica dell'applicazione delle norme di buona fabbricazione europee. Sono state effettuate 13 ispezioni nel 2013, 11 delle quali in qualità di team leader.

È stata nominata (con Decreto del Direttore del Centro nazionale Sangue) una persona del Reparto come Valutatore per il sistema trasfusionale italiano.

### Registri

Il Reparto cura il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), che è attivo dal 2006 ed è inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono raccolti dati su 9.000 soggetti affetti da malattie emorragiche congenite, distribuiti nel Nord (49%) Centro (17%) e Sud e Isole (34%), di cui circa 1900 emofilici gravi.

Il registro permette di disporre di informazioni sulla prevalenza di queste patologie e sulle loro complicanze. Inoltre, svolge il monitoraggio dei dati sul trattamento farmacologico dell'emofilia in Italia, fornendo informazioni molto utili nell'ambito della pianificazione clinica ed economica, dei bisogni terapeutici attuali e di quelli futuri, anche in previsione dei cambiamenti correlati ai nuovi farmaci e all'invecchiamento della popolazione emofilica.

### Altre attività

- Studi sulle cellule mesenchimali derivate da gelatina di Wharton: abilità a differenziare nel fenotipo neuronale in particolari condizioni di coltura; effetto positivo delle WJ-MSC nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici e nell'engraftment nel modello murino; possibile ruolo pro-tumorigenico delle cellule mesenchimali sulle cellule di adenocarcinoma polmonare.
- Attività di controllo su farmaci emoderivati (complessivamente 49 pareri).
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite relativo all'anno 2012.

## Reparto Oncologia medica

L'attività di ricerca svolta dal Reparto di Oncologia Medica durante l'anno 2013 è stata rivolta sia a tematiche di tipo ematologico che di tipo oncologico.

Nell'ambito degli studi di tipo ematologico rilievo è stato dato all'analisi del coinvolgimento di alcuni microRNA nei processi di controllo del differenziamento ematopoietico, con particolare riferimento ad alcuni miR, come il miR-223, il miR-let7c e il miR-21. Gli studi effettuati sul miR-223 suggeriscono che esso sia un vero e proprio "master regulator" della granulopoiesi. D'altro canto, è stata anche caratterizzata la funzione del miR-486-3p che svolge un ruolo rilevante nel controllo della maturazione eritroide ed, attraverso la regolazione del fattore trascrizionale BCL11A, agisce da modulatore dell'espressione dei geni gamma globinici.

Alcuni di questi miR, come il miR-21 sono risultati essere deregolati nelle leucemie acute mieloidi con mutazioni della nucleofosmina. Questi studi ci consentono di migliorare le nostre conoscenze su questo sottotipo di Leucemie Acute Mieloidi. Nell'ambito dello studio delle Leucemie Acute Mieloidi è in corso una ricerca mirante ad valutare un possibile ruolo leucemogenetico di alcuni microRNA da noi identificati e risultati essere fortemente modulati durante gli stadi iniziali del differenziamento ematopoietico a livello del passaggio da progenitori multipotenti a progenitori commissionati. Sempre nell'ambito delle ricerche sulle leucemie acute mieloidi la nostra attenzione è stata rivolta anche allo studio del miR-146a, la cui espressione risulta essere deregolata in alcune leucemie a fenotipo monocitario, caratterizzate dall'elevata espressione del recettore CXCR4. In tale ambito notevole enfasi è stata rivolta all'analisi della modulazione dell'espressione del miR-146a da parte dell'ipossia e alla costruzione di modelli cellulari che consentano di comprendere attraverso quali meccanismi l'ipossia favorisce la chemioresistenza delle cellule leucemiche.

I progetti di tipo oncologico sono stati prevalentemente rivolti allo studio dell'effetto della salinomicina, un farmaco di recente identificazione, attivo contro le cellule staminali di carcinoma mammario. Noi abbiamo valutato l'effetto della salinomicina sia in modelli *in vitro* che *in vivo* di glioblastoma umano, mostrando che questo farmaco, agendo in sinergismo con il ligando di morte cellulare TRAIL, induce potentemente la morte di cellule di glioblastoma

umano. È importante sottolineare che questa combinazione di farmaci risulta attiva anche contro cellule staminali di glioblastoma. Altri progetti oncologici in corso di sviluppo riguardano la caratterizzazione degli effetti anti-tumorali d'inibitori di SMAC/DIABLO, quale l'LCL161, nel carcinoma ovarico e la caratterizzazione degli effetti di modulatori epigenetici in cellule di carcinoma ovarico, con particolare enfasi all'analisi degli effetti a livello dell'espressione di alcuni microRNA che sembrano regolare il fenotipo tumorale.

## Reparto Oncologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi, con particolare attenzione verso le alterazioni molecolari alla base della progressione del melanoma umano. Una buona parte dell'attività di ricerca è focalizzata sullo studio del ruolo dei "microRNA" nel cancro e sulla funzione svolta dagli esosomi nel loro trasporto. Inoltre è in corso un'interessante collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna.

I principali progetti di ricerca del Reparto riguardano:

- Studi di espressione e funzione *in vitro* e *in vivo* dei microRNA con particolare attenzione al melanoma. I risultati ottenuti hanno dimostrato il ruolo antitumorale dei miR-126&126\* attraverso la modulazione di molecole chiave nella tumorigenesi, quali metalloproteasi e MAP kinasi (PlosOne, 2013). Al contrario abbiamo dimostrato come il complesso trascrizionale HOXB7/PBX sia direttamente correlato all'espressione degli oncomiR-221&222 e al grado di tumorigenicità del melanoma (Int J Cancer, 2013). Abbiamo quindi dimostrato le potenzialità terapeutiche basate sull'abrogazione degli oncomiR-221&222 e sull'espressione ectopica dei microRNA soppressivi miR-126&126\*.
- Studi funzionali *in vitro* e *in vivo* sul ruolo della desaturasi SCD5 in cellule di melanoma primario e metastatico. Tale enzima catalizza la formazione di un doppio legame in cis sul carbonio 9 della catena acilica dell'acido stearico e dell'acido palmitico, con formazione di acido oleico e palmitoleico rispettivamente. Entrando a far parte delle membrane, i due acidi grassi modulano la fluidità della membrana stessa e influenzano il comportamento di diversi *pathway* tumorali. Esperimenti *in vivo* hanno evidenziato come, cellule metastatiche di melanoma che overesprimono SCD5, subiscano una forte diminuzione della loro capacità di formare metastasi in topi nudi. Tali risultati correlano sia con la deregolazione del pathway di WNT che con la mancata secrezione di SPARC (osteonectina), proteina che nel melanoma regola il microambiente tumorale in modo da favorire il processo di metastatizzazione. Attualmente sono in corso esperimenti di lipidomica.
- Studi *in vitro* sul ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati da cellule di melanoma: valutazione dell'espressione di microRNA, delle vie di trasduzione e delle capacità trasformanti.
- Nell'ambito della collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna è proseguita, parallelamente a uno studio sul ruolo funzionale degli esosomi, l'analisi di espressione differenziale del miR-34a quale fattore indipendente predittivo di sopravvivenza nel sarcoma di Ewing attraverso studi di "ibridazione *in situ*" su campioni di biopsie ottenute da pazienti con tale patologia.

## DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. 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 dell'uomo. 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 e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories*, 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 (BPL o *Good Laboratory Practice*, GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del Sud del mondo (WHO; *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, UNAIDS; *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività

di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL 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 sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la salute globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, 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).

## Resoconto attività 2013

Numerose sono state nel corso del 2013 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria:

### *Attività di controllo e consulenza*

La valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (includere 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; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per

l’Agenzia europea di registrazione dei farmaci (EMA); la valutazione di dossier registrativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d’uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento; l’autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull’uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l’Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all’uso e all’abuso di tali sostanze; l’informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull’appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l’accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo.

#### *Attività di ricerca*

Il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all’interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- 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.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d’azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basate sullo studio del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- 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.
- 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.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all’infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell’età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (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 psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.
- Approccio di genere nello studio delle principali patologie per una migliore ottimizzazione della diagnosi e della cura.
- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento, incluse malattie respiratorie.
- Studio dei meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare.
- Immunofarmacologia e farmacologia dei tumori.
- Individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.
- Studio e analisi degli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.
- Sviluppo di nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- Ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipazione alle attività di IMPACT Italia, la *task-force* nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.
- Monitoraggio e valutazione del fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studio di idonee azioni di contrasto.
- Attività di ricerca e intervento in ambito di salute globale, mettendo al servizio di questo alto obiettivo la lotta alle diseguglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco opera in questo settore riguardano soprattutto la lotta alle malattie della povertà (HIV/AIDS, TBC) l'epatite, le altre malattie trasmissibili endemiche, 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 costituiti dal portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate, e dal rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Farmaci antitumorali

#### *Missione*

Gli studi seguenti hanno come obiettivo principale l'identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali:

- 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.

#### *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 resistenza multipla ai farmaci (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.

## **Reparto Farmacologia cardiovascolare**

#### *Missione*

- Il Reparto 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 sclerosi laterale amiotrofica.
- Ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale e ippocampale in condizioni normali e patologiche.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

### *Attività istituzionali e di controllo*

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

## **Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus**

### *Missione*

- Ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- L'attività viene effettuata mediante la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacosorveglianza e di studi immuno-virologici.

### *Attività di ricerca*

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

*Attività istituzionale*

- Partecipazione in qualità di esperti accreditati alla Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I, ad attività di valutazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (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 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*

- 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.

*Attività scientifica*

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

## **Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici**

*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 713, 11 ottobre 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 a Bruxelles (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli stati dell'Unione Europea) 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/febbraio /2001 pubblicato su GU n.55 del 7/3/2001.
  - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di Sostanze Farmacologicamente Attive (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API) e/o Specialità Medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
  - Attività ispettiva BPL, in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (G.U. Serie Generale n. 86 del 13 aprile 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:*

- Approccio 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 116 del 21.01.92).
- 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-MAO).
- Analisi HPLC di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.

### *Attività istituzionali e di controllo*

- Partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi.
- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM.
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di difetti nelle specialità medicinali.
- 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 dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (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 farmacovigilanza.
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.
- Coordinare le attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM).

### *Attività di ricerca*

- Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica.

- Sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti.
- 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 farmacovigilanza.
- 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 dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (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 luglio 2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (D.G. per la lotta alla contraffazione – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

## **Reparto Ricerca per la salute del bambino**

Il Reparto si occupa di:

- 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 del Sistema Nervoso Centrale (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 reports.
- 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 regolativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmaceutica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmaco-tossicologica 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, D.L.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 marzo 2004).
  - Coordinamento dell'attività relativa al Sito web sulla Sperimentazione Clinica di Fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali.

*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'*Organisation for Economic Co-Operation and Development Test Guideline Program* (OECD) e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM).
- Programma ISS Alleanza contro il cancro, 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 E IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e 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 e 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, nonché sul virus West Nile.

### Resoconto attività 2013

Nel 2013, 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 2013 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (es. il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2013 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 2013 sono 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, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, 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*, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali) per i quali è in corso un progetto finanziato dalla *Gates Foundation*.

*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 all'MRI di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo finanziato con la riduzione del debito nei confronti del nostro Paese che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei Paesi balcanici ed è stato stipulato un accordo con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'*Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant*.

*Altre attività di ricerca e istituzionali*

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle applications per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA e uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", ecc.) e una serie di attività di sorveglianza (es. meningiti e altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, 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 e serrati i rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare con 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.

*Attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)*

L'UO RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST,

con l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione *intra* ed *extra* murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2013, le diverse attività dell'UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute tra i quali:
  - applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti;
  - studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
  - PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Infatti, a dicembre 2013, è stato attivato il Sito Web 2.0 “uniticontrolaids” mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili. Uniti contro l'AIDS rappresenta un modello sperimentale di comunicazione istituzionale e, contemporaneamente, non convenzionale in Rete: un Sito dai contenuti scientifici corretti sempre validati da ricercatori esperti.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2013 ha ricevuto 17.580 telefonate, rispondendo a 56.713 quesiti.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi *intra* ed *extra* murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).
- In quest'area è stata predisposta, stampata e divulgata la Guida “L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative” affinché coloro i quali siano, direttamente o indirettamente, coinvolti nel processo di cura conoscano gli elementi fondamentali che in Italia garantiscono a tutti gli individui il diritto alla salute.

Infine, nel 2013 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali:

- *Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant*, network di esperti di istituzioni pubbliche, ONG, associazioni di volontariato, mediatori linguistico-culturali e rappresentanti di comunità di stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1996, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate
- ReTe AIDS, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST *counselling* telefonico presenti in Italia impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Epatiti virali

#### *Attività di ricerca*

Il Reparto ha svolto nel 2013 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, caratterizzazione molecolare, epidemiologia e patogenesi delle infezioni da Virus dell'Epatite.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti 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:

- Epidemiologia molecolare delle infezioni da virus dell'epatite: circolazione di genotipi di HCV, HBV ed HAV nei Paesi del Mediterraneo e in popolazioni di migranti.
- Sorveglianza e diagnosi dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei Paesi industrializzati.
- Profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite: analisi nel linfoma da HBV ed HCV e applicazione nella diagnostica avanzata.
- Profili di microRNA (miR) nel siero e potenziali applicazioni diagnostiche e patogenetiche nell'epatite B occulta e nelle infezioni da differenti genotipi di HBV.
- MicroRNA e virus dell'epatite C: resistenza alla terapia con IFN e identificazione di nuovi bersagli terapeutici.
- Esosomi: applicazioni nell'immunoterapia dell'epatite C e nella diagnostica avanzata delle epatiti virali.
- Diagnosi delle epatiti virali: valutazione della accuratezza dei test rapidi.

#### *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.vo44/1977 (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 332/2000 n. 332 e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Pareri.
- Studi collaborativi.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.

Le attività istituzionali sono di seguito documentate:

- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN.
  - Rilevamento di IgM-anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dalla ASL Latina Ospedale S. Maria Goretti UOC Malattie Infettive, Certificato N. EPA/100 del 07/03/2013, allegato alla lettera 006830/MIPI-DIA1.
  - Rilevamento di IgM-anti-HEV, su campione di siero umano inviato da Azienda ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Malattie Infettive, Perugia. Certificato N. EPA/101 del 19/04/2013, allegato alla lettera 0013815/MIPI-DIA1.
  - Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Gastroenterologia, Perugia. Certificato N. EPA/102 del 21/06/2013, allegato alla lettera 0023449/MIPI-DIA1.

- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/103 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0026884/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/104 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0026885/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Ospedale di Bolzano, Lab. Microbiologia e Virologia. Certificato N. EPA/105 del 18/07/2013, allegato alla lettera 0027362/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da Policlinico Umberto I, Medicina Interna, Roma. Certificato N. EPA/106 del 01/08/2013, allegato alla lettera 0030216/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV su campione di siero umano inviato da P.O. Spirito Santo, U.O. Microbiologia e Virologia, Pescara. Certificato N. EPA/107 del 03/09/2013, allegato alla lettera 0031310/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Ospedale Maggiore della Carità, Medicina Interna I, Novara. Certificato N. EPA/108 del 22/11/2013, allegato alla lettera 0043613/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA su campione di siero umano inviato da Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Ematologia Day Hospital, Perugia. Certificato N. EPA/109 del 12/12/2013, allegato alla lettera 0046869/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 44/1977:
  - Analisi (saggio di *potency* in topo) del vaccino anti-Epatite A + B Twinrix Adulti lotto AHABB203BC Sc. 08/2012, GlaxoSmithKline, Certificato di Sorveglianza Post-marketing n. 04/11-V/PM del 25/02/2013.
- Controllo e certificazione dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE e al DL.vo 332/2000 e alle CTS 2009/565/EC del 3 febbraio 2009.
  - “Richiesta di valutazione di conformità ai requisiti previsti di dispositivo medico *in vitro*”. Mittente: NAS. Prot. n. 5197/MIPI.06 del 14/02/2013.
  - “Richiesta di valutazione di conformità ai requisiti previsti di dispositivo medico *in vitro*”. Mittente: NAS. Prot. n. 35019/MIPI.06 del 20/09/2013.
  - “ISS come Organismo Notificato per IVD”. Mittente: Medicalsystems. Prot. n. 6368/MIPI.ON.01 del 25/02/2013.
  - Richiesta certificazione CE-IVD”. Mittente: Genetyx Srl. Prot. n. 7185/MIPI.ON.01 del 04/03/2013.
  - “Richiesta certificazione IVD per strumento autodiagnostica”. Mittente: Evolve Srl. Prot. n. 8229/MIPI.ON.01 del 11/03/2013.
  - “Richiesta informazioni per marcatura CE IVD”. Mittente: Canox4drug Spa. Prot. n. 9207/MIPI.ON.01 del 18/03/2013.
  - “Comunicazione riguardo invio del Fascicolo Tecnico”. Mittente: Nurex Srl. Prot. n. 5201/MIPI.ON.01 del 14/03/2013.
  - “Certificazione del dispositivo medico IVD Rely-AMP HCV Rac 100”. Mittente: Nurex Srl. Prot. n. 5201/MIPI.ON.01 del 02/02/2011
  - “Informazioni certificazione CE-IVD, ditta Resnova”. Mittente: Resnova Srl. Prot. n. 14210/MIPI.ON.01 del 18/04/2013.
  - “Dispositivo di diagnosi *in vitro* di tipo autodiagnostico”. Mittente: ASI Srl. Prot. n. 16471/MIPI.ON.01 del 03/05/2013.

- “Informazioni sui contenuti della documentazione tecnica per un dispositivo IVD autodiagnostico secondo la procedura dell’allegato III punto 6 del DL.vo 332/2000”. Mittente: ASI Srl. Prot. n. 24302/MIPI.ON.01 del 21/06/2013
- “Richiesta marchio CE-IVD su etilometro AT 8900”. Mittente: Alcooltest Marketing Italia. Prot. N° 25813/MIPI.ON.01 del 03/07/2013.
- “Domanda di esame del progetto dei dispositivi per test autodiagnostici inoltrata ai sensi del DL.vo 332/2000. Dati identificativi del dispositivo: MINISAT (Test del potere antiossidante del cavo orale). Ditta Evolve Srl.”. Mittente: Evolve Srl. Prot. n. 29255/MIPI.ON.01 del 26/07/2013.
- “Specifiche tecniche comuni per HPV”. Mittente: DIAPATH Spa. Prot. n. 37739 del 11/10/2013.
- “Cotizacion CEE-AADEE”. Mittente: Quantum Ingenieria Aplicada”. Prot. n. 44100/MIPI.ON.01 del 19/11/2013.
- Pareri
  - Risultati di analisi di genotipizzazione virale su campioni di siero da casi di epatite A inviati da strutture dell’SSN, nell’ambito dell’attività svolta nel “Gruppo di Lavoro per indagini su focolai epidemici di epatite virale A” su designazione del Presidente ISS (PRE 309/13 del 04/06/2013):
    - o Prot. ISS 09/10/2013–0037751 (Prot. n. 36160/MIPI.06 del 30/09/2013): 7 campioni.
    - o Prot. ISS 09/10/2013–0037752 (Prot. n. 36930/MIPI.06 del 04/10/2013): 3 campioni.
    - o Prot. ISS 06/12/2013–0046818 (Prot. n. 44265/MIPI.06 del 19/11/2013): 19 campioni.
    - o Prot. ISS 17/12/2013–0048074 (Prot. n. 46985/MIPI.06 del 09/02/2013): 30 campioni.
  - Studi nazionali di valutazione esterna di qualità
    - “Confronto inter-laboratorio” Saggio NAT quantitativo HCV RNA, Studio MIPI-CRIVIB 01/13. Prot. n. 23085/MIPI. 06 del 13/06/2013. Campione n. 1164/13.
    - “Confronto inter-laboratorio” Saggio Immunometrico HBsAg quantitativo, Studio MIPI-CRIVIB 02/13. Prot. n. 23086/MIPI. 06 del 13/06/2013. Campione n. 1163/13.

## Reparto Epidemiologia

Il Reparto si occupa di studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione e delle principali malattie infettive, con particolare riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria), alle malattie sessualmente trasmesse, e alle malattie infettive emergenti e riemergenti (influenza e altre infezioni respiratorie acute, infezioni trasmesse da vettori). Le attività storiche del Reparto Epidemiologia comprendono inoltre il coordinamento *dell’Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della sieroconversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l’effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. Gruppi afferenti al Reparto svolgono attività di ricerca sull’eradicazione dell’HIV e sul ruolo dei retrovirus endogeni nella genesi di malattie complesse. All’interno del Reparto è anche presente un’unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione microbica. 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. 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.

## Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo ai meccanismi di immunoevasione evoluti dai patogeni e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici. Il Reparto studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata. In particolare, viene studiata la risposta immunitaria nell'ambito di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Epstein Barr virus*, HIV, HBV, HPV, *Influenza virus*, RSV, *Chikungunya virus*, HHV2 e *Coronavirus*. Inoltre vengono sviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, *delivery system* e adiuvanti.

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, autoimmuni e allergiche.

Per il conseguimento degli obiettivi sopra elencati nel Reparto vengono messi a punto:

- vaccini, nuovi adiuvanti e sistemi di delivery di antigeni;
- test per la valutazione dell'immunogenicità dei vaccini nell'uomo e topo (mucosale e sistemica);
- piattaforme per la predizione dell'immunogenicità di nuovi candidati vaccinali;
- biomarcatori per la diagnosi e follow-up di malattie infettive;
- monitoraggio immunologico e molecolare di efficacia terapeutica e vaccinale nelle malattie infettive;
- nuovi target terapeutici mediante l'analisi dell'interazione ospite-parassita anche attraverso l'utilizzo di Omics.

### Progetti

- FP7 European Project 2012-2013 “*Live vaccine Mtb candidates*”. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'immunogenicità di nuovi ceppi vaccinali contro Mtb sviluppati all'interno del progetto NewTBVAC utilizzando come modello preclinico colture di cellule dendritiche (DC) primarie umane. Questo sistema contribuisce alla selezione di nuovi ceppi vaccinali in base alla loro capacità di evocare una corretta stimolazione delle DC implementando gli studi condotti nei diversi modelli animali.
- Ministero della Salute 2012-2014 “*Autophagy in the immune response against Mycobacterium tuberculosis: identification of novel rapamycin-regulated host targets to improve BCG vaccine immunogenicity*”. L'ipotesi centrale di questa proposta consiste nella dimostrazione che il blocco del flusso autofagico esercitato da Mtb rappresenti una fase critica attraverso la quale il batterio limita le funzioni immunologiche delle DC. A tale scopo sono

stati disegnati due obiettivi principali per comprendere da un lato come Mtb regoli il flusso autofagico e la produzione di citochine regolatorie in DC e dall'altro per decifrare attraverso l'analisi del translatoma gli effetti indotti dalla rapamicina in DC infettate al fine di migliorare la vaccinazione contro la TB e le strategie terapeutiche.

- FP 7 European Project 2011-2016 “Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project”. Title: “Optimization of vaccine strategies by using a novel and safe delivery system in a prime-boost combination with adjuvanted protein”. Il progetto prevede lo sviluppo e la valutazione dell'efficacia di un nuovo sistema di veicolazione dell'antigene basato su un vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente l'antigene H56 (proteine di fusione di Mtb). In un modello preclinico, confronteremo protocolli di immunizzazione basati sull'uso di IDLV da solo o seguito da “boost” con proteina e adiuvante, analizzando la qualità e la persistenza della risposta immunitaria H56-specifica nei diversi distretti sistemici e mucosali.
- *National Italian program for AIDS research 2009-2013 “Mucosal vaccine against HIV-1: development of a novel mucosal route of immunization”* Nell'ambito del progetto abbiamo dimostrato che l'immunizzazione intramuscolare di IDLV induce una forte risposta immunologica cellulare anche a livello mucosale, in particolare nella lamina propria del colon, sito molto rilevante nel caso di infezione da HIV. Il boost sublinguale con la proteina purificata somministrata insieme ad adiuvanti mucosali risulta invece in una forte risposta anticorpale sistemica e mucosale. Questi risultati suggeriscono l'utilizzo di un protocollo prime-boost eterologo che preveda la somministrazione sia sistemica che mucosale del vaccino.
- Italian Association for Cancer Research (AIRC) 2011-2013. Title: “Non-integrating lentiviral vector-based vaccine and chemotherapy for the treatment of HPV-associated neoplasia”. L'obiettivo del progetto AIRC è quello di valutare l'efficacia di una terapia combinata, immunitaria e farmacologica, per il trattamento di lesioni cancerose provocate dall'infezione da virus del papilloma umano HPV. Abbiamo dimostrato che una singola immunizzazione con IDLV esprimente la proteina E7 di HPV-16 è stata in grado di eradicare il tumore indotto nei topi. Allo scopo di valutare l'efficacia anche in un modello umano, IDLV-E7 è utilizzato per trasdurre DC umane derivanti da pazienti HPV-16 positivi per espandere *ex vivo* linfociti autologhi T CD8+ E7-specifici derivati da sangue periferico dei pazienti.
- *NIH-SVEU pilot project (2012-2013)* Title: “Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies”. Lo scopo del progetto è quello di valutare la qualità degli anticorpi prodotti in seguito ad immunizzazione di primati non umani con un IDLV esprimente la proteina Envelope (Env) di HIV-1 gp140 1086.C, derivante dal ceppo *founder* del clade C di HIV-1. In seguito al priming dei macachi con IDLV esprimente 1086.C Env, verrà effettuato un boost proteico con la stessa proteina Env, in presenza di un adiuvante. Risultati preliminari indicano che un unico inoculo di IDLV esprimente Env induce una risposta umorale e cellulare polifunzionale e duratura a 9 mesi dal *priming*.
- FP 7 European Project 2011-2016. Project code: 280873. “Advanced Immunization Technologies (ADITEC) High Impact project”. Title: “Achieving mucosal and systemic immunity by exploiting all-trans-retinoic acid as vaccine adjuvants”. L'obiettivo del progetto è di indurre un'immunità mucosale e sistemica attraverso l'utilizzo di adiuvanti in combinazione con sostanze capaci di indirizzare e promuovere delle risposte a livello mucosale. In particolare, saranno utilizzati adiuvanti sistemici di prima e seconda generazione selezionati nell'ambito del progetto (es. analoghi e derivati della vitamina A) e come antigene la proteina di fusione H56 di Mtb. Saranno valutate in modelli preclinici la qualità e la persistenza delle risposte immunitarie specifiche per H56 nei distretti mucosali e sistemici.

- National Italian program for AIDS research 2009-2013. Title: “Apoptotic body-like liposomes carrying bioactive lipids to enhance antimicrobial response against M. tuberculosis and HIV infections”. Nell’ambito del progetto che prevede l’utilizzo di liposomi asimmetrici nel trattamento dell’infezione da Mtb e anti HIV, noi valuteremo le proprietà immunomodulanti di tali sostanze *in vitro* in cellule del sistema immunitario e *in vivo* in modelli preclinici.
- Research Grant from Sigma-tau SpA, Italy 2013-2014.
- Bill & Melinda Gates Foundation, Grand Challenge Exploration (GCE) project 2012-2013. Title: “The use of sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) modulators as a novel approach to optimize vaccine immunization”. In questo studio, verrà testato un nuovo approccio per migliorare le immunizzazioni vaccinali, che è basato sull’utilizzo di farmaci modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato. Questi composti saranno analizzati e valutati in diversi sistemi di immunizzazione sia mucosali che sistemici. Antigeni modello quali Ovalbumina o tossoide tetanico verranno utilizzati in combinazione con distinte classi di adiuvanti in presenza e in assenza di modulatori della sfingosina 1-fosfato in modelli sperimentali murini.
- Ministero della Salute 2010-2013, *Italian Young Researchers* GR-2008-1138053 “Identification of novel prognostic factors and therapeutic targets for Richter’s syndrome”. Nell’ambito del progetto viene studiata la funzionalità della risposta linfocitaria T in pazienti affetti da leucemia linfoide cronica a cellule B (B-CLL), con particolare riguardo alla transizione che porta alla Sindrome di Richter, una trasformazione clinico-patologica della B-CLL caratterizzata da prognosi altamente infausta.
- ECDC Call for Tender “Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries” 2011-2014 “Eupert-labnet WP6: Studio di Sieroprevalenza per la pertosse”. L’aumento nel numero di casi di pertosse in USA e in Europea propone la pertosse come una malattia re-emergente. Questo dato è ancora più critico alla luce della possibilità di una forte sotto-notifica dei casi. Infatti i numeri d’incidenza per la pertosse non sono confrontabili fra loro in quanto i criteri di notifica differiscono tra i diversi Paesi europei e i metodi di laboratorio impiegati per la conferma della malattia sono poco armonizzati fra loro. Date queste premesse, questo studio si propone di analizzare la sieroprevalenza della pertosse in Europa per una migliore stima dell’incidenza nei diversi Paesi.
- Ministero della Salute 2012-2014. “Improving strategies for preventing pertussis in infants”. Le recenti epidemie di pertosse nei Paesi industrializzati, in cui la copertura vaccinale per la pertosse è elevata, indicano che le attuali strategie di prevenzione sono insufficienti per controllare la diffusione della malattia. Il progetto prevede la messa a punto di strategie di prevenzione che possano essere integrate negli attuali programmi di controllo della pertosse. In particolare l’obiettivo dello studio riguarda lo studio del profilo immunologico dei contatti familiari per individuare soggetti suscettibili all’infezione e/o possibile sorgente di infezione per il paziente.
- *National Italian program for AIDS research* 2009-2013. “ReFlu viruses: a platform for genital delivery of HIV-1 antigens”. Lo scopo del progetto è l’utilizzo di virus influenzali ricombinanti come vettori di antigeni HIV-1 in modelli murini di infezione sperimentale. Oltre alle eccellenti proprietà immunogeniche, l’impiego di questi vettori permette di analizzare in dettaglio l’efficacia delle diverse vie di somministrazione e le limitazioni dovute a immunità pre-esistente al vettore, con ricadute di potenziale interesse in strategie vaccinali contro l’infezione da HIV-1.
- Ministero della Salute 2012-2014. “Exploiting immune cross-reactivity to influenza viral antigens for successful pre-pandemic vaccines”. Il progetto prevede lo studio dei criteri e metodi di valutazione delle proprietà antigeniche e immunogeniche associate a candidati vaccini antinfluenzali. Verrà inoltre valutata l’efficacia di MVA ricombinanti codificanti

proteine di virus influenzali nella stimolazione di immunità cross-protettiva verso virus di origine aviaria. I risultati ottenuti contribuiranno a definire i correlati di protezione da infezione con virus influenzali di diversa origine e quindi utili per strategie mirate a contrastare l'emergenza di potenziali ceppi pandemici.

- Ministero della Salute 2010-2013 “Vaccino Influenzale Universale” (UNIFLUVAC). Il progetto prevede la generazione di costrutti vaccinali basati su regioni conservate della emagglutinina di virus influenzali, e l'impiego di saggi *ex vivo* e di modelli animali (topo, furetto) per la valutazione dell'immunogenicità. Sono compresi inoltre studi basati sulla identificazione dei correlati di protezione da infezione con virus influenzali originati da diverse specie animali. I dati ottenuti aiutano a definire immunogeni cross-reattivi verso virus emergenti patogeni per l'uomo.
- Progetto AIDS Ministero della Salute: Detection of M. tuberculosis specific biomarkers by core-shell hydrogel nanoparticles: point of care screening of tuberculosis in HIV positive subjects. 2010-2013. PI: R Nisini, Investigator, MC Gagliardi, M. Pardini S. Mariotti R. Telsoni, Identificazione di biomarkers in soggetti con deficit della risposta immunitaria.
- Progetto Italy-USA: Rapid detection of M tuberculosis specific biomarkers by core-shell hydrogel particles: low cost and non invasive new tools for the diagnosis of tuberculosis in humans and cattle. Identificazione di biomarkers micobatterici e dell'ospite per la diagnosi di tubercolosi.
- Ministero della Difesa: Sicurezza, immunogenicità ed efficacia delle vaccinazioni del personale militare. 2011-2013. Identificazione di correlati di protezione *ex vivo* in soggetti sottoposti a molteplici vaccinazioni contemporanee.
- Progetto Italy-USA 11US-30: *Nanotechnology for the multiplex diagnosis of infectious diseases*. 2012-2013. Identificazione di *biomarkers* microbici e dell'ospite per la diagnosi di malattie infettive.
- *Fellowship Program Gilead Biosciences*. Immunoterapia con anticorpi antifungini “universali” anti-beta glucano: valutazione dell'efficacia in modelli preclinici di Infezione Fungina Invasiva. Settore tematico: Strategie future su base immunologica nella diagnosi e trattamento delle IFI.

#### *Attività di controllo, valutazione e parere*

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 (Comma C e Autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale).

Il Reparto risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

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

*Attività di sorveglianza*

- Attività di sorveglianza per la pertosse coordinata dal Ministero della Salute CCM in ottemperanza alle richieste dell'ECDC. Identificazione di una rete di laboratorio per la diagnosi pertosse dei metodi utilizzati per la conferma di laboratorio della diagnosi pertosse nei laboratori che operano all'interno del sistema sanitario nazionale. In particolare, il Reparto è attivamente coinvolto in uno studio di siero-prevalenza in un campione di popolazione europea adulta in età riproduttiva.
- Standardizzazione e valutazione EQA dei metodi di laboratorio utilizzati per la diagnosi della pertosse in ISS. Nel Reparto è stato messo a punto un test ELISA IgG-PT su siero, che periodicamente viene sottoposto a controllo EQA.

**Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche**

Il Reparto 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.
  - Sorveglianza dei gonococchi multiresistenti, tipizzazione molecolare, allerta per *outbreak* transnazionali. La partecipazione attiva nella Sorveglianza Europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e protocolli terapeutici.
  - 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.
  - Partecipazione al progetto del CCM, coordinato dal Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna, "Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: aspetti epidemiologici e microbiologici", allo scopo di definire gli aspetti concettuali e operativi di un sistema di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile* relativamente agli aspetti epidemiologici e microbiologici.
  - ECDC *Project* per migliorare la capacità di sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile* dei laboratori europei. Il lavoro svolto dai laboratori nazionali di riferimento è volto a migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per

- l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il know-how per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C.difficile*.
- 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 tests legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia mallei*.
  - Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
    - studi di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Neisseria meningitidis* da portatori e da malattia invasiva; messa a punto di metodiche rapide, quali *RealTime* PCR, per l'identificazione molecolare rapida da campione clinico. I ceppi vengono caratterizzati utilizzando saggi molecolari quali MLST, e analisi di sequenza di targets specifici al fine di evidenziare la presenza di cloni e/o lineages ipervirulenti. Per quanto riguarda i ceppi di meningococco B vengono analizzate la conservazione genica e il livello di espressione di antigeni vaccinali, attraverso analisi di sequenza e MATS-ELISA per valutazioni inerenti alle nuove formulazioni vaccinali 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 modifiche molecolari responsabili della resistenza. Dal 2004 uno studio di sorveglianza in collaborazione con diversi Centri clinico/universitari permette di raccogliere i ceppi di gonococco di isolamento clinico per lo studio della resistenza o multi resistenza 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 dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) circolanti in soggetti con malattia invasiva e in bambini portatori sani al fine d'identificare genotipi emergenti in entrambi i gruppi analizzati.
    - 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.

- Studio fenotipico e genotipico dei fattori coinvolti nella virulenza di *Clostridium difficile*, tipizzazione dei ceppi, valutazione della sensibilità agli antibiotici e analisi dei relativi meccanismi di resistenza, al fine di identificare e caratterizzare i principali cloni circolanti in ambito nosocomiale e, in particolare, quelli riconosciuti come particolarmente virulenti, o “ipervirulenti”, causa di infezioni gravi, con una più elevata mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questi studi permettono di identificare il PCR-*ribotype* di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell’SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluorochinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).
- 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* e *Klebsiella pneumoniae*. 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, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- 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 TB 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 stipti batterici di pertinenza del Reparto inclusa una ceppoteca nazionale con ceppi antibiotico-resistenti caratterizzati geneticamente, inclusi stipti farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia ceppoteca di ceppi del genere *Leptospira*.
- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenze clinicamente rilevanti. Studio *in vitro* dell'attività di disinfettanti di origine naturale contro *Legionella*. Studio dell'attività antimicrobica *in vitro* di oli essenziali.

## Reparto Malattie immunomediate

Nel Reparto si svolgono attività di ricerca, valutazione, controllo e formazione.

### Attività di ricerca

Una alterata risposta immunitaria rappresenta il momento patogenetico principale delle malattie allergiche e delle malattie autoimmuni. La risposta immunitaria 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. 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.

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, malattie infiammatorie croniche della cute) e di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate dalla presenza di disfunzione endoteliale (artrite reumatoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico, spondiloartropatie seronegative). 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 *biomarkers* per la predizione dell'insorgenza della malattia (diabete di tipo 1, tiroidite), la predizione della risposta a farmaci e dei fattori coinvolti nell'estensione anatomica dell'infiammazione (malattie infiammatorie croniche dell'intestino e patologie croniche della cute). 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 sullo 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 (Lupus sistemico).

Recentemente lo studio della disfunzione endoteliale è stato esteso alla popolazione di pazienti affetti da beta-talassemia. In tali pazienti vengono valutati i livelli plasmatici di marcatori infiammatori e di disfunzione endoteliale e il profilo fenotipico e funzionale di cellule circolanti del sistema immunitario allo scopo anche di valutare l'efficacia dei diversi trattamenti terapeutici nel contrastare l'insorgenza di fenomeni tromboembolici.

La ricerca nel campo dell'aterosclerosi si concentra sullo studio delle componenti immuni/autoimmuni associate alla patologia. 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.

È stato ampliato il settore di ricerca sui nanomateriali, in seguito alla notevole espansione delle nanotecnologie in ambito biomedico e sanitario e alla 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 1) il potenziale immunotossico e l'attività immunomodulatoria su cellule del sistema immunitario in sistemi di co-coltura *in vitro*; 2) l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati; 3) l'immunogenicità di NP in seguito all'esposizione attraverso differenti vie di somministrazione.

#### *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 emopoietiche. Il controllo di qualità, effettuato dall'ISS su delega del Centro Nazionale Trapianti 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*

Viene 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 di esperto*

Il personale afferente al Reparto partecipa, in base alle singole competenze, a gruppi di lavoro e commissioni nazionali e internazionali e contribuisce alla formulazione i pareri in vari ambiti:

- Gruppo di Lavoro “Nanomateriali e Salute”, creato nel 2011 per raccogliere le esperienze e le competenze di Esperti da sei Dipartimenti e Centri (AMPP, TESA, SPSVA, FARM, MIPI, CSC), nella ricerca pre-clinica e clinica, nello sviluppo di metodologie per la caratterizzazione dei NM, nella valutazione del rischio, nell’attività regolatoria. Nell’ambito del Gruppo, l’esperienza del Dipartimento MIPI sull’immunologia e sulle malattie immuno-mediate è stata applicata allo sviluppo di metodologie per lo studio delle interazioni di NM con il sistema immunitario.
- Commissione sui controlli di Qualità della *European Federation for Immunogenetics* (EFI), società europea che decide gli standards per i laboratori che eseguono tecniche di immunologia e di immunogenetica per i trapianti e fornisce gli accreditamenti ai laboratori. La Commissione prepara le linee-guida per i nuovi controlli di qualità e revisiona periodicamente quelle relative ai controlli esistenti. Ha di recente preparato le linee-guida sull’accreditamento da parte degli organizzatori di controlli di qualità nazionali e regionali.
- Autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Valutazione ammissibilità sperimentazione clinica fase I.
- Autorizzazione all’immissione in commercio di nuovi farmaci.
- Autorizzazione al rinnovo dell’autorizzazione dell’immissione in commercio di farmaci.

#### *Attività di formazione*

Attività didattica presso la Sabina Universitas –Polo universitario di Rieti –Corso di laurea in Tecniche di laboratorio Biomedico: corso integrato di Microbiologia e Parassitologia.

### **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’Unione Europea 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. Presso il 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’Unione Europea 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 svolge attività istituzionale, di sorveglianza e di ricerca nel campo delle infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento all'influenza.

Le principali attività riguardano lo studio dei virus influenzali circolanti nella popolazione umana, nei loro aspetti eziologici, evolutivi, patogenetici e di virulenza.

Il Reparto, in qualità di WHO *National Influenza Centre* (NIC) e su designazione del MoH, fa parte della rete internazionale dei laboratori coordinati dalla WHO per lo svolgimento del *Global Influenza Programme* (GIP) ed è anche Organismo notificato e registrato presso l'ECDC.

Il NIC coordina una rete di laboratori regionali (Influnet) accreditati e validati dall'ISS.

Un ulteriore campo di intervento riguarda lo studio di altri virus respiratori, con particolare riguardo a quelli emergenti, trasmessi all'uomo da specie animali (*Novel Coronavirus*). Rispetto a questo ultimo punto, il Reparto ha avviato attività di messa a punto e trasferimento ai laboratori periferici di reagenti e nuovi protocolli diagnostici, secondo le raccomandazioni della WHO. È Centro di riferimento Nazionale per questi virus.

Il Reparto funge quindi da unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale per tutte le suddette tematiche.

Visto il carattere fortemente zoonotico dell'influenza e le complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, vengono inoltre svolti studi sui virus influenzali circolanti in

ospiti animali: particolare attenzione viene rivolta alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo (specie aviarie domestiche e selvatiche, specie suina).

In questo ultimo settore di interesse, il Reparto collabora da molti anni con il WHO-CC for *Influenza Ecology in animals* (St. Jude Children's Hospital, Memphis), nonché con Laboratori veterinari nazionali (IIZZSS e Università). Sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University (Russian Federation)*, per la ricerca di virus in aree Siberiane dell'Asia Centrale, che rappresentano importanti siti riproduttivi di uccelli acquatici e crocevia di rotte migratorie da Asia Meridionale, Europa, Africa.

#### *Attività di ricerca*

L'attività di ricerca viene svolta nell'ambito di progetti nazionali, europei e internazionali, con o senza finanziamento, che riguardano le tematiche su indicate.

Ulteriori campi di studio riguardano:

- immunogenicità/efficacia dei vaccini influenzali in particolari categorie di soggetti a rischio;
- generazione di nuovi costrutti vaccinali ricombinanti (vaccini universali);
- sviluppo di nuovi farmaci antinfluenzali;
- influenza ecology: studi integrati medico/veterinari all'interfaccia uomo/animale/ ambiente.

Tutte le attività, sia di ricerca che istituzionali e di sorveglianza, risultano complementari tra di loro e finalizzate al raggiungimento di un unico obiettivo generale, consistente nell'individuare e mettere in atto le migliori strategie di controllo e di prevenzione dell'influenza epidemica e pandemica, nonché predisporre misure in grado di fronteggiare potenziali nuove emergenze, causate da virus respiratori.

#### *Attività di controllo, valutazione e parere*

Il Reparto svolge attività di parere e consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano l'influenza e la sua prevenzione. In sintesi:

- interrogazioni parlamentari;
- supporto al MoH per l'elaborazione della circolare annuale relativa alla campagna di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale, nonché alla elaborazione/revisione del Piano Pandemico Nazionale-PPN;
- partecipazione all'aggiornamento delle linee guida per la gestione della sindrome influenzale, nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida.

#### *Attività diagnostica*

Rappresenta un'attività consistente a cui, pur con differenziazioni metodologiche, partecipano quasi tutte le persone del Reparto. Si svolge nell'ambito della sorveglianza dell'influenza. Analisi: isolamento virale, tipizzazione, sottotipizzazione, sequenziamento HA/NA, markers molecolari (NA,M2) di farmaco-resistenza. Di seguito una sintesi.

#### *Attività di sorveglianza*

- Sorveglianza virologica dell'influenza

Il Reparto, in qualità di NIC, fa parte della rete dei Laboratori di riferimento per il WHO Global Influenza Surveillance and Response System/GISRS. Il NIC è accreditato e semestralmente validato dalla WHO, attraverso la partecipazione a "External Quality Assessment Programmes/EQAP": somministrazione di un pannello di campioni simulati di virus influenzali umani/H1-H3-B e aviari potenzialmente pdm/H5-H7-H9.

Il NIC coordina una Rete di 22 Laboratori regionali (Rete Influnet), da lui accreditati e periodicamente validati attraverso Controlli di Qualità/QCA, secondo il protocollo WHO.

Il Reparto funge anche da riferimento nazionale per l'ECDC, per le tematiche relative all'influenza e alle altre virosi respiratorie.

Nell'ambito del GISRS, il Reparto svolge le seguenti attività:

- caratterizzazione antigenica/molecolare degli isolati influenzali epidemici/pdm, circolanti nella popolazione italiana, valutazione del loro grado di omologia con i ceppi vaccinali (aggiornamento della formulazione vaccinale).
  - studio dei virus responsabili di forme gravi di influenza (determinanti di virulenza).
  - messa a punto di nuove tecniche diagnostiche (attraverso la partecipazione a studi collaborativi organizzati da WHO e NIBSC) e loro trasferimento ai laboratori periferici (corsi periodici di addestramento tecnico/laboratoristico presso il Reparto).
  - invio di dati (analisi sierologiche/sequenze/filogenesi) e campioni (anche HP) al WHO-CC di Londra (norme IATA)
  - aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (MoH) e internazionali (WHO/ECDC-Tessy)
  - stesura di report e discussione dello stesso nel meeting annuale congiunto WHO/ECDC
  - elaborazione annuale del Protocollo Influnet (congiuntamente con il CNESP) per le Regioni e i laboratori
  - Sorveglianza della farmaco-resistenza ai farmaci anti-influenzali
- Dal 2001, su richiesta di WHO/ECDC, il Reparto svolge attività di monitoraggio della suscettibilità degli isolati flu agli adamantani e agli inibitori della NA, secondo protocolli molecolari e fenotipici (Munana test), recentemente introdotti e trasferiti in periferia.
- Sorveglianza di altri virus respiratori
    - RSV: non esiste una attività di sorveglianza sistematica, ma il Reparto viene periodicamente validato per le sue competenze diagnostiche relative a questi virus.
    - Novel Coronavirus/NovCov: il Reparto ha recentemente partecipato ad una *survey* ricognitiva (WHO, ECDC) sulle capacità diagnostiche della rete dei NICs ed ha organizzato analoga ricognizione nei confronti della Rete Influnet. Ha inoltre messo a punto il protocollo diagnostico di RTIMEPCR/ NCov2012, della WHO e ha distribuito ai laboratori Influnet materiali di riferimento, ottenuti, in qualità di NIC, dall'Institute of Virology, Bonn University.

#### *Altre attività*

- Ricerche non finanziate
 

Da molti anni il Reparto svolge, in collaborazione con Strutture esterne, attività di ricerca non finanziate, su diverse tematiche. In particolare, studi sull'efficacia dei vaccini influenzali (subunità, adiuvati, intradermici), in particolari categorie di soggetti a rischio. Queste attività rappresentano un completamento delle attività di sorveglianza e al contempo costituiscono una verifica dell'efficacia delle misure di prevenzione dell'influenza epidemica e pandemica, adottati sulla base dei risultati della sorveglianza
- Studi internazionali collaborativi (CONCISE)
 

Dopo la pandemia del 2009 è emersa la necessità di procedere ad una standardizzazione delle metodiche per la siero-epidemiologia dell'influenza, vista la scarsa comparabilità dei due saggi (HI e MN) utilizzati per la valutazione dell'immunità conseguente a infezione naturale e/o vaccinazione e la conseguente difficoltà di interpretazione dei risultati. Anche su richiesta delle Ditte produttrici di vaccino, è stato creato il CONCISE (*Global Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology*). Nel corso del meeting annuale dell'ECDC (Varsavia, maggio 2012), il Reparto ha accettato di prendere parte a tali studi. Sono stati al momento, con diversi protocolli sperimentali, analizzati sieri umani raccolti nel periodo post-pandemico. I risultati saranno discussi nel prossimo meeting a Istanbul (maggio 2013), dove saranno anche pianificati ulteriori indagini su sieri anti-H5 e anti-H3.

– Attività di formazione

Il Reparto svolge sistematicamente attività di formazione attiva (teorico/pratica) per il personale laboratoristico afferente alla rete Influnet, su richiesta dei responsabili delle singole strutture (anche se non nell'ambito di corsi ufficiali). Inoltre svolge periodicamente, in collaborazione con l'URE, corsi di formazione per Paesi terzi (es. *Study tour on avian flu for Iraqi experts*).

## 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

- Progetto ISHAM (*Int.l Society Human Animal Mycology*) sulle vaginiti da *Candida* in collaborazione con i seguenti gruppi:
  - Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, Università di Atene.
  - Universidad Pais Vasco, Bilbao.
  - Physiopathologie des Candidoses, Faculté de Medecine, Pole Recherche1, Lille.
  - Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit.
- 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.
- Progetto ISS “Preclinical development of therapeutic anti-beta-glucan antibodies...”. Premio Fellowship Program Gilead “Immunoterapia con anticorpi antifungini...”.

## Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto 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, il controllo dell'espressione e funzione di citochine, i meccanismi di evasione dalla risposta immune dell'ospite e l'identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza e nell'inibizione della funzione della proteina NS1 del virus dell'influenza.

Specifiche aree di ricerca sono:

- Studio dei meccanismi dello sviluppo, patogenesi e trasmissione dei parassiti malarici.

In particolare:

- Studio delle molecole e compartimenti di membrana generati dal *Plasmodium* nell'eritrocita e coinvolti nel “trafficking” delle proteine e nel rimodellamento della cellula

ospite negli stadi asessuati e sessuati del parassita murino *P. berghei* e del parassita umano *P. falciparum*.

- 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.
  - Studio dei 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. Sta inoltre sviluppando saggi innovativi (imaging, dual luciferase assays) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di *P. falciparum*.
  - 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 in particolare:

- Lo 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 per il *delivery* dell'antigene tumorale HPV16 E7 basati su esosomi e vettori lentivirali integrasi-difettivi. Studi di immunogenicità in topo della proteina HPV16 E7 adsorbita su microparticelle lamellari biodegradabili di polilattide.
  - Lo sviluppo e standardizzazione secondo le linee guida della WHO di saggi immunologici per l'analisi della risposta umorale e cellulo-mediata dopo vaccinazione HPV. Studi di popolazione sull'efficacia del vaccino HPV dopo l'offerta gratuita della vaccinazione.
  - Il monitoraggio ambientale per i Papillomavirus umani a rischio oncogeno (in collaborazione con AMPP).
  - Lo 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. Analisi del profilo di espressione dei microRNA ed effetti dell'Interferone.
- Studio dei meccanismi patogenetici alla base di infezioni virali per l'identificazione di bersagli terapeutici e molecole farmacologicamente attive.

Questa area di ricerca riguarda in particolare:

- Lo studio dei 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 per l'individuazione di bersagli terapeutici.
- L'identificazione e screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza, nell'inibizione della funzione della proteina NS1 del virus dell'influenza e di proteine non-strutturali del *Dengue virus* ad attività anti-Interferone.

- Il controllo trascrizionale di citochine e *Pattern Recognition Receptors* coinvolti nelle infezioni virali suindicate e ricerca di determinanti molecolari che possono costituire bersagli terapeutici.
- La regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori *Interferon Regulatory Factors* (IRF) nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune. Lo studio riguarda il differenziamento e la funzionalità delle DC e cellule T regolatorie modificate per l'espressione di molecole immunomodulatorie.
- La definizione 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 *subsets* di cellule T mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni *master* nello sviluppo 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 sicurezza nutrizionale.

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 su base nutrizionale. L'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 (*European Reference Laboratory*, EURL) 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 di farmaci 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: 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;

- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e 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;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- 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 *Multi Annual National Control Program* (MANCP);
- 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 CE 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;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMEA 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 20/01/01, n.70, art. 2,1.

## Resoconto attività 2013

Nel corso dell'anno 2013, 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. 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 (EURL) e Nazionale (LNR) di Referenza per *E.coli* e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e 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.

Nel corso del 2013, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all'SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla task force voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

#### *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 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, vibriani, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

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 in campo alimentare.

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 del EURL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, degli LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la 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.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad 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, anche 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 nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiologia/biologia molecolare e chimica.

## 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, vibroni e altri in prodotti della pesca o da clostridi neurotossigeni in vari alimenti. Collabora con il Sistema Rapido di Allerta del Ministero della Salute.

Nell'ambito del Reparto svolgono tutti i compiti previsti per le loro competenze relativi a:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CEFAS), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN, mediante lo sviluppo e la distribuzione di protocolli innovativi (inclusa la *Real time* PCR) per la determinazione sia di virus enterici (Norovirus, virus dell'epatite A, enterovirus, adenovirus, ecc.) che di batteri emergenti, quali i vibroni 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 01-07-1996). Il Centro, attivo 24h/24h, collabora con il CNESP 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 i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo l'LNRA 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;
- EURL per gli elementi chimici in alimenti di origine animale

e Sezioni degli:

- LNR elementi chimici in alimenti di origine animale;
- LNR additivi nei mangimi.

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

## Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

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

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

Il Reparto svolge inoltre attività di controllo (revisione, ripetizione, sorveglianza), pareri in ambito di sicurezza, igiene e qualità alimentare per i parametri di pertinenza. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. È 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 (CE) 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 dall'LCR 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 (CE) 882/2004. 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 Riferenza 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 farmaco-resistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di

sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

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

### **Reparto Zoonosi virali**

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Reparto è dedicata a patologie virali emergenti o riemergenti a trasmissione zoonotica o alimentare, con particolare riferimento alle infezioni da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e alle infezioni da virus influenzali. Vengono condotti studi di diagnostica ed epidemiologia molecolare, e di caratterizzazione genetica e antigenica dei virus, con l'impiego di database e protocolli armonizzati a livello nazionale e internazionale e di test di elevata specializzazione (*real-time* PCR, *microarray*, antigeni ricombinanti, anticorpi monoclonali). Il Reparto sviluppa nuovi reagenti e protocolli molecolari e immunologici (sieri, anticorpi monoclonali, antigeni ricombinanti). Svolge una funzione di supporto per la sorveglianza e la diagnostica delle zoonosi virali sul territorio, anche attraverso il coordinamento e la collaborazione a progetti dell'SSN, dell'EC, della WHO, dell'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 di 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:

### *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 a:
  - 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 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 2013

### *Attività di ricerca*

- Valutazione dei rischi per il lavoratore portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, defibrillatori, neuro stimolatori, ecc.) derivanti dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN, ecc.) e misurazioni in laboratorio tendenti a valutare i rischi per il paziente portatore di tali dispositivi medici.
- Approfondimento dello studio dei pattern metabolici caratteristici di 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (GSC) e monitoraggio della loro radiosensibilità in seguito ad irraggiamento con radiazioni di diversa qualità quali fotoni, fasci di protoni e ioni carbonio (PROGETTO RADIOSTEM INFN). Attraverso lo studio con NMR le 47 linee, sulla base di segnali noti assegnati e di nuovi segnali identificati e caratterizzati, sono state classificate in due *cluster* principali: il primo di tipo astrocitra-neurale con una impronta di tipo neuronale, il secondo con una prevalenza di un fenotipo *glioma like*. Tra i pattern metabolici presi in esame sono stati analizzati il metabolismo lipidico e glucidico. Tra le linee studiate sono state selezionate due linee appartenenti ciascuna ad uno dei due *cluster*: le #1 appartenenti al primo cluster, le #83 appartenenti al secondo. Le

sono state irradiate con fotoni ( $^{137}\text{Cs}$  presso l'ISS), con fasci di protoni e ioni Carbonio presso i laboratori nazionali del SUD (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN Catania) e con ioni Carbonio presso il Centro di Adroterapia (CNAO Pavia). Questo studio ha permesso di individuare *marker* di staminalità e segnali metabolici correlabili alla presenza all'interno delle colture studiate di cloni differenti selezionati dall'esposizione a radiazioni e caratterizzati da una diversa radiosensibilità.

- È proseguita l'attività relativa al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia interventistica", facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e tecnologie sanitarie", iniziato nel 2010 e terminato il 31 dicembre 2013. Specificatamente, nel 2013 sono stati analizzati i dati relativi ad una seconda *survey* fra 13 centri di Radiologia interventistica in Italia, volta ad ottenere un quadro d'insieme su: i) le apparecchiature in uso (dettagli tecnici, modalità di impiego e protocolli d'uso), ii) dati sulle dosi ai pazienti. Questi dati, insieme a quelli raccolti nella precedente *survey* (2011-2012) e che si riferivano a dosi, ai lavoratori e impiego di dosimetri e di mezzi di protezione individuale e collettiva, sono oggetto di una pubblicazione come Rapporto ISTISAN attualmente in stesura.
- È stato costituito un Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Assicurazione di Qualità in Radiologia Interventistica, congiuntamente coordinato da ISS e INAIL, che comprende tutte le figure professionali principalmente coinvolte in questa disciplina, e si pone l'obiettivo di elaborare indicazioni per l'ottimizzazione della radioprotezione in tali procedure. L'attività è iniziata a settembre 2013.
- Attività Comunità Europea: il Dipartimento è impegnato nel *panel* di esperti per l'elaborazione della nuova direttiva della CE sul tema della radioprotezione. Il *panel* ha ultimato la elaborazione delle Nuove Direttive della CE sul tema della radioprotezione in seguito ad esposizione a radiazioni ionizzanti.
- Bioetica: sono proseguite le attività connesse alla partecipazione al Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Dipartimento.
- Sono state espletate le attività di valutazione sotto il profilo etico di progetti e sperimentazioni che sono state sottoposte al Comitato Etico dell'ISS. Il Dipartimento ha anche ospitato le attività di segreteria tecnico-scientifica del Comitato che comportano esame della documentazione, conservazione e gestione dell'archivio, risposte e monitoraggio. Il Dipartimento TES fornisce anche le attività di segreteria amministrativa del Comitato, previste dalla normativa corrente a sostegno alle attività del Comitato. Come supporto alle attività del Comitato viene utilizzato e aggiornato il sito [www.iss.it/coet](http://www.iss.it/coet) che fornisce anche la modulistica e le informazioni rilevanti per le attività dei ricercatori dell'ISS. Nel 2013 sono state effettuate le azioni richieste per l'accreditamento del Comitato Etico per la valutazione di sperimentazioni cliniche con medicinali e dispositivi medici, in base alla nuova normativa che ha riordinato il Comitato Etico sul territorio nazionale. Il Comitato Etico è stato anche accreditato presso l'*Office for Human Research Protection* (OHRP), organismo federale US, per le valutazioni di progetti finanziati dall'NIH o altri organismi federali. La dott.ssa Laura Guidoni ha svolto il ruolo di *Human Protections Administrator* per l'ISS.
- Partecipazione come partner e membro del Bureau dalla piattaforma europea *Multidisciplinary European Low Dose Initiative* (MELODI <http://www.melodi-online.eu/>) per la realizzazione della *Strategic Research Agenda* (SRA), organizzazione di workshop dedicati e attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS).
- Partecipazione al Network di Eccellenza (NoE) europeo *Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration* (DoReMi, [http://www.doremi-noe.net/about\\_doremi.html/](http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/)): in particolare la partecipazione a *workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS di una *facility* per esposizioni protratte a raggi gamma di cellule in coltura.

- Partecipazione alle attività del Progetto Europeo *Open Project for the European Radiation Research Area* (OPERRA) nell’ambito del Programma EURATOM “Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection”. In particolare, partecipazione al task group 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della prima OPERRA *call* (dicembre 2013).
- Progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall’INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali *in vitro*; il progetto è svolto nell’ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l’Università de L’Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia.
- Partecipazione al panel di esperti per l’elaborazione della nuova “Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti” (coinvolgimento del Reparto in relazione agli aspetti medici).
- Studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano nell’ambito dell’esperimento RADIOSTEM, finanziato dall’INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio di  $E > 60$  MeV presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN con fasci terapeutici di ioni carbonio presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, <http://www.cnao.it/index.php/it/>);
- collaborazione con l’IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell’acceleratore lineare per radioterapia *TrueBeam* di recente acquisizione: attività propedeutica alla ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema standard *flattened filtered beams and flattening filter-free beam* (FFF).
- Partecipazione al progetto *TOP-IMPLART*, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività propedeutica alla progettazione della linea di fascio per radiobiologia, e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali.
- È proseguita la collaborazione con l’Università Sapienza di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l’Università TorVergata di Roma, Facoltà Ingegneria Medica e Medicina, con l’Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l’Università Trieste, Facoltà Medicina, nell’ambito delle attività degli Accordi di Ricerca, recentemente tutti rinnovati.
- Sono iniziati lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell’Università TorVergata di Roma, e con l’Università Cattolica S.Cuore, Facoltà Medicina.
- È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti di terapie oncogeniche sul tessuto osseo animale.
- È proseguita l’attività di ricerca in collaborazione con la Facoltà di Medicina Veterinaria dell’Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di *scaffold* innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino, che ha prodotto due pubblicazioni molto importanti.
- È proseguita la collaborazione con l’SPVSA nell’ambito della presentazione dei progetti di Ricerca finalizzata per il Ministero della Salute.
- È iniziata una collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi “Roma Tre” sulla definizione e sull’analisi microtomografica 3D dell’anatomia delle strutture ossee dell’apparato di riproduzione dei primati.

- È stata svolta attività in collaborazione con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA sulla contaminazione da corpi estranei nei farmaci tramite *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sono state anche svolte alcune analisi su contaminazioni in alimenti.
- È stata svolta, insieme al Dipartimento AMPP, l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo prelevati dal mercato e dalle dogane.
- Sono stati organizzati e svolti dal Dipartimento il corso dal titolo "Biomateriali: applicazioni in dispositivi medici e metodi di rigenerazione. Presente e futuro", il 3-4 ottobre 2013, presso l'aula Marotta dell'ISS e un Convegno denominato "Le Metodiche Rigenerative nell'SSN: una speranza nel futuro (1° Convegno Nazionale del *Forum On Regenerative Methods – FORM 2013*)", tenutosi il 28-29 novembre 2013, presso l'aula Pocchiari dell'ISS.
- Sono state condotte ricerche sull'azione antivirale e antibatterica della lattoferrina e di peptidi da essa derivati. In particolare sono proseguiti gli studi volti a identificare peptidi in grado di interagire con l'emoagglutinina (*hemoagglutinine*, HA) del virus dell'Influenza A. I risultati di questi studi hanno portato all'identificazione di alcuni peptidi in grado di legare l'HA e di inibire l'emoagglutinazione e l'infezione di cellule da parte di virus dell'Influenza di gruppo A appartenenti a tutti i maggiori sottotipi, compresi H1N1 e H3N2. Questi studi hanno permesso il deposito di una domanda di brevetto. Poiché la potenziale attività a livello biologico e farmacologico dei peptidi naturali ha un uso effettivo limitato legato alla scarsa biodisponibilità e bassa stabilità in condizioni fisiologiche, sono attualmente in corso studi per ottenere peptidi modificati (peptidomimetici) in grado di avere una maggiore resistenza in condizioni fisiologiche pur mantenendo la loro attività biologiche.
- Sono proseguiti inoltre gli studi, *in vitro* ed *ex vivo*, sulla capacità della lattoferrina di ridurre i livelli di infiammazione in pazienti affetti da morbo di Crohn, sia in modo diretto sia interferendo con batteri potenzialmente patogeni quali ceppi di *Escherichia coli* appartenenti al nuovo *pathovar Adhesive Invasive E. coli* (AIEC).
- Sono stati condotti studi sui possibili effetti della pre-esposizione di cellule intestinali a nanoparticelle (NP) di biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>) sulle infezioni batteriche. Il rischio connesso all'assunzione di NP di TiO<sub>2</sub> è stato anche valutato, in collaborazione con l'Università Sapienza, in rapporto alla modulazione di biofilm microbici di batteri trasmessi con gli alimenti, come *Listeria monocytogenes*.
- Sono stati studiati gli effetti dell'interazione di nanoparticelle ingegnerizzate di diversa natura con proteine del surfattante polmonare umano. I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato una proporzionalità diretta tra la concentrazione di nanoparticelle e la quantità di proteina del surfattante D ad esse associata. L'interazione tra nanoparticelle e proteine del surfattante riveste una particolare importanza perché, se da un lato può determinare il destino delle nanoparticelle stesse, dall'altro può interferire con le funzioni difensive delle collectine polmonari nei confronti delle infezioni respiratorie.
- Studio dell'architettura cellulare e di marcatori tumorali mediante SEM e LSCM di colture 3D di carcinoma mammario arricchite di cellule con proprietà stem. Studio del coinvolgimento del proto-oncogene src nel mantenimento delle proprietà stem (capacità di formare mammosfere, espressione di *markers stem*-specifici, ecc.).
- Messa a punto di *nanocarriers* per *delivery* di xenobiotici e sostanze naturali. Caratterizzazione morfologica-ultrastrutturale. Analisi della tossicità, efficienza di *delivery*, meccanismi di internalizzazione, efficienza terapeutica in sistemi *in vitro*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica (antitumorale, antimicrobica e omeostatica) di varie sostanze di origine naturale, animale e vegetale (aloe, mentha suaveolens, voacamina, monoamminossidasi bovina ecc.) su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini biochimiche e ultrastrutturali su cellule tumorali, agenti patogeni, campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.

- Studi *in vitro* di nanotossicologia per la valutazione della tossicità di nanoparticelle sia su colture cellulari sia su mammosfere.

#### Ricerca finanziata

- Conclusione del progetto RF2008 “Sicurezza e Tecnologie Sanitarie”, con realizzazione di convegni, relazioni e pubblicazioni scientifiche. Conclusione del progetto ISS-USA “Retinal neuroprotection”, con partecipazione a congressi, visite di studio di ricercatori, pubblicazioni scientifiche. Partecipazione ai progetti ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3) e ALERT 2015 (biosensori). Ricerca intramurale. I fondi sono stati destinati alle attività di ricerca nel campo della visione e del movimento previste nel piano triennale.
- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie.
- Progetto Monte Carlo-INFN e Pr. *Eurados-Computational Dosimetry*.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
- Progetto Radiostem dell’INFN e Network of Excellence DoReMi.
- Partecipazione Task LIBIS (Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for *In vitro* Biological Systems) nell’ambito del progetto DoReMi.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Progetto EU ChOReOgraphing neural NETworks), Pr. EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states”.
- Progetto Italia-USA *BRUCOS* sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi.
- Iniziative specifiche RM61 e MI41 dell’INFN.
- Nell’ambito dello studio dell’aggregazione di proteine “amilioidi”, alla base di importanti malattie neurodegenerative come il morbo di *Alzheimer* o di *Parkinson*, sono stati purificati campioni omogenei di: i) oligomeri di basso peso molecolare; ii) protofibrille; iii) fibre mature. È stata studiata la loro struttura mediante tecniche di Microscopia Elettronica, spettroscopia di Dicroismo Circolare ed Elettroforetiche. Infine è stata testata la loro attività biologica su colture di neuroni primari. Oligomeri di basso peso molecolare sono risultati l’unica specie neurotossica.
- È stata avviata un’attività di ricerca mirata alla realizzazione di un sistema informatico di intelligenza artificiale di supporto alla diagnostica medica (progetto *ProDiMed*). Abbiamo configurato alcune risorse di calcolo del *cluster* di calcolo parallelo operante presso il Dipartimento TES. È stata realizzata una prima versione delle varie basi di dati di cui è composto *ProDiMed* partendo dalla lista delle diverse patologie grazie all’utilizzo dei codici ICD10. Riguardo al motore inferenziale ci si è concentrati su una modellizzazione basata sulle cosiddette *belief networks* meglio note come reti bayesiane.
- È proseguito lo studio basato su rilevazioni dell’attività cerebrale con magnetoencefalografia al fine di individuare caratteristiche individuali di integrazione senso-motoria funzionali all’ottimizzazione di processi riabilitativi post-ictus.
- Sono 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.
- Si è concluso il progetto “Rischi diretti e indiretti per la salute e la sicurezza di lavoratori e pazienti derivanti dall’utilizzo nelle strutture sanitarie di tecnologie emergenti basate sui campi elettromagnetici” afferente al programma strategico del Ministero della Salute “Sicurezza e tecnologie sanitarie”.
- In collaborazione con l’INAIL, valutazione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED e agli ultrasuoni utilizzati a fini estetici.

- Partecipazione al gruppo di lavoro ISS sulle antenne del MUOS.
- Partecipazione ad uno studio di fattibilità per uno studio epidemiologico sulla relazione tra esposizione a campi magnetici e leucemia infantile.
- Sono proseguiti, presso i laboratori ENEA/Frascati, test e caratterizzazione con fascio di elettroni di una camera a ionizzazione con piano di lettura microsegmentato; la camera è un prototipo del monitor del profilo in intensità del fascio di protoni impulsato per la terapia dei tumori, nell'ambito del progetto *TOP-IMPLART* che vede coinvolti ENEA, ISS e ospedale Regina Elena (IFO) ed è ad oggi finanziato dalla regione Lazio tramite FILAS.
- Conduzione del progetto *Molecular Breast Imaging* (MBI) per la messa a punto e supporto all'ingegnerizzazione di un sistema di scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella. In collaborazione con esperti della ditta Metaltronica, capofila del progetto, si sono caratterizzati i rivelatori di fotoni basati sugli innovativi SiPM; confronto con i consolidati fotomoltiplicatori. In corso l'allestimento di un sistema scintimammografico da portare in clinica.
- Continuazione progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (*SPECT* quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia, valutazioni teoriche di rapporto segnale/rumore. Iniziata la messa a punto di misure.
- Produzione di camere in tecnologia *GEM* per tracciatore di particelle in esperimenti dedicati alla dinamica e struttura dei componenti dei nuclei atomici. Conduzione di esperimenti di fisica nucleare di base presso i laboratori di *Bonn/Mainz* e del *JLab*.
- Caratterizzazione di sistemi dosimetrici, commerciali e non, idonei per la dosimetria delle tecniche più avanzate di radioterapia, quali *IMRT* e terapia con protoni (progetto: *TOP/IMPLART*).
- Coordinamento del Gruppo di Studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione del Rapporto ISTISAN 02/20 "Garanzia di qualità in radioterapia. Linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici."
- Valutazione delle esposizioni per i pazienti e operatori nella radiologia interventistica. (Progetti: Strategico Sicurezza e Tecnologie sanitarie, *EURADOS-WG12*).
- Valutazione delle dosi e implicazioni radio protezionistiche nelle esposizioni di *imaging* a scopo non medico (medico-legali e assimilabili).
- Sviluppo e uso di metodi di dosimetria di supporto a grandi studi epidemiologici per lo studio degli effetti radio-indotti in popolazioni esposte a basse dosi di radiazioni ionizzanti (Progetti *EU-SOLO*, *EURADOS-WG10*).
- Sviluppo di indicatori di esposizione alle radiazioni ionizzanti per la risposta all'uso accidentale o ostile delle radiazioni e partecipazione a reti internazionali per l'armonizzazione dei protocolli (progetti: *EU-MULTIBIODOSE*, *EU-RENEB*, *EURADOS-WG10*; *Network WHO-BIODOSNET*).
- Attività di ricerca di nuovi metodi di dosimetria alle basse dosi di radiazione ionizzante (progetti: *EU-OPERRA*, Platform *MELODI*)
- Partecipazione alla stesura della *Strategic Research Agenda* Europea di dosimetria (*EURADOS*).
- Attività sperimentale presso la *Major Research Infrastructure* dei laboratori nazionali INFN del Gran Sasso dedicata alla valutazione della dose ambientale, con sistemi a stato solido negli ambienti di esperimenti di radiobiologia (progetto: INFN "Silenzio Cosmico").
- Stensione dei protocolli operativi per l'identificazione di alimenti irradiati da utilizzare nei controlli ufficiali; partecipazione ad interconfronti a livello nazionale e internazionale sull'applicazione dei metodi di identificazione basati su tecniche di tipo fisico (Progetto: Ricerca finalizzata: Alimenti irradiati: qualità e identificazione di prodotti di origine vegetale con effetti benefici per la salute).

- Valutazione della dose in impianti dedicati al trattamento con radiazioni ionizzanti di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici.
- Misura dello stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi di radiazioni e in sistemi cellulari radio resistenti.
- Studio EPR di meccanismi di ossidazione in metallo proteine.
- Partecipazione al gruppo di lavoro ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del Dipartimento in relazione a misure di dosimetria.
- Coordinamento del gruppo ISO SC2/TC85 “*Biodosimetry*” per la stesura di norme sulla dosimetria retrospettiva e biodosimetria.
- Coordinamento progetto CCM su stato salute della popolazione nei Comuni sedi di siti nucleari (concluso).
- Coordinamento seconda indagine nazionale sull’esposizione al radon nelle abitazioni.
- Progetto ISPRA-ARPAs-ISS su radioattività in Italia: coordinamento task su stima dosi e partecipazione a task su acque potabili, *NORM*, radon.
- Collaborazione a indagini su esposizione a *radon* e radiazione gamma in alcune Regioni italiane e in alcuni Paesi europei (Serbia e Kosovo).
- Valutazione del rischio radiologico dei fosfogessi e dei materiali da costruzione.
- Progetto IAEA-MODARIA relativamente ai *Naturally Occurring Radioactive Materials* (*NORM*).
- Valutazione della radioattività in alimenti e acque potabili.
- Stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all’esposizione al *radon* nelle abitazioni di tutte le Regioni italiane.
- Partecipazione e rendicontazione delle attività relative al progetto FP7 *MindWalker*, per quanto riguarda l’analisi dei rischi di tecnologie assistive con mecatronica, quali gli esoscheletri.
- Collaborazione al progetto FP7 ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network, [www.ecrin.org](http://www.ecrin.org); status di European Research Infrastructure Consortium (ERIC) ufficialmente conferito in data 29.11. 2013).
- Partecipazione e rendicontazione delle attività relative al *Marie Curie Initial Training Network* (MC ITN); “MeDDiCA” (*Medical Devices Design in Cardiovascular Applications*), 2009-2013 (Contract No. 238113).
- Partecipazione al progetto Filas “*Remote Optical Cardio Monitoring*” (R.EO.CA.M.). Il progetto R.EO.CA.M. intende realizzare un’unità produttiva collocata nella regione Lazio che possa produrre un dispositivo innovativo dedicato a misure ECG non a contatto grazie a tecnologie ottiche in ambito ospedaliero (grandi ustionati, neonatalità).
- Responsabilità scientifica dell’Unità UO3 del Progetto “Modelli di gestione delle tecnologie sanitarie orientati alla sicurezza, nell’ambito del Programma Strategico del Ministero della Salute: Sicurezza e tecnologie sanitarie”, capofila: ISS.
- Collaborazione con gli enti normatori in materia di ICT e dispositivi medici.
- Bioingegneria della circolazione assistita (collaborazione con Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, nell’ambito del Progetto Finalizzato “Cuore artificiale permanentemente impiantabile in pazienti con cardiopatie congenite in scompenso cardiaco terminale”).
- Studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari (in collaborazione con la cardiocirurgia dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma).
- Studio del telemonitoraggio di pazienti con varie morbidità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer).
- Partecipazione al progetto CCM OLT (Attività di valutazione dell’organizzazione dei servizi sanitari e dell’appropriatezza delle cure).

- Valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, anche tramite l'uso di dispositivi wireless sensorizzati, sviluppati presso il Reparto.
- Attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie: sviluppo di modelli per la predizione delle caratteristiche di fabbricazione di *scaffold* per creazione di sostituti tissutali, studio degli aspetti normativi/regolatori delle nanotecnologie.
- Sviluppo di strumenti bioinformatici per la tipizzazione molecolare di batteri patogeni (in collaborazione con il Dipartimento MIPI, ISS).
- Caratterizzazione degli aspetti strutturali dell'evoluzione del virus HIV-1 (in collaborazione con il Centro CNAIDS, ISS).
- Partecipazione al progetto EU FP7 "OPERRA" (Open Project for European Radiation Research Area).

*Attività istituzionale di controllo e formazione*

- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari.
- Pareri per interrogazioni parlamentari.
- Partecipazione a comitati CEI elettromedicali.
- Corso residenziale per operatori sanitari (La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio).
- Docenza universitaria, borse di studio e tesi di laurea.
- Gestione e potenziamento delle risorse interne per sperimentazioni e misure biomeccaniche, elettroniche, fotometriche e microclimatiche.
- Partecipazione al gruppo di esperti (su temi di radioprotezione) previsto dall'art.31 del Trattato *Euratom*.
- Partecipazione allo European ALARA Network, al progetto UE TRASNUSAFE su training in radioprotezione e al *Global Health Security Initiative (GdL Radiological/Nuclear)*.
- Rappresentanza italiana al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom.
- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005).
- Consulenza per elaborazione Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione.
- Elaborazione linea-guida per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici.
- Partecipazione a esercitazioni organizzate dal CEVaD (Centro di Elaborazione e valutazione dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
- Supporto nel campo della sicurezza sanitaria, in particolare in connessione con l'uso delle tecnologie ICT. Messa a punto di molteplici laboratori di prova specialistici per la vigilanza di dispositivi medici (es. valvole cardiache, protesi endovascolari, lenti a contatto, nebulizzatori), stabilmente disponibili per la valutazione di dispositivi medici particolari, ove richiesto da particolari necessità di tutela della salute pubblica.
- Attività di certificazione di dispositivi medici in accordo con le Direttive Europee rilevanti. L'attività si incentra sulla valutazione di dispositivi medici principalmente di classe III, diversamente dalla gran parte degli altri ON, nazionali e internazionali.
- Studio delle apparecchiature per litotrissia, in seguito al parere tecnico richiesto all'ISS dal Consiglio di Stato (Ordinanza n. 3121/2013) in merito alle prestazioni dei dispositivi medici per litotrissia.
- Attività di sorveglianza e vigilanza sul mercato dei fabbricanti di dispositivi dedicati nell'ambito della Convenzione stipulata fra ISS e Ministero della Salute (so.vi.di.me.).
- Emissione di diversi pareri in base all'Autorizzazione in deroga ai sensi degli artt.8 e 9 del DL.vo 116 del 27 gennaio 1992.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

### Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

### Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

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

- Caratterizzazione di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.

- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambiti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

## **Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative**

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a dispositivi medici e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI);
- attività di certificazione di DMI secondo Direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (Direttiva 2003/32/CE);
- 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 dispositivi medici (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 (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*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:

### *Missione*

- Individuazione di nuovi marcatori tumorali come bersaglio di nuovi trattamenti terapeutici.
- Studio di sostanze naturali di origine vegetale e animale per l'individuazione di nuovi agenti chemosensibilizzanti e citotossici.
- Impiego delle nanotecnologie per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica.

### *Attività di ricerca*

- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D e cellule con proprietà stem ottenute da linee tumorali umane.
- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica, mediante studi *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanoparticelle.

### *Attività istituzionali e di controllo*

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali.
- Controllo di corpi estranei in campioni di diversa origine mediante microscopia elettronica.

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

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

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

## **Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

## **Reparto Radiazioni non ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici emagnetici 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**

Valutare le esposizioni, le dosi e i rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).

Predisporre e coordinare programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).

Fornire supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Min. Salute, Min. Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

## Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:

- 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 di MIPI. La 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 e economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il CNAIDS è strutturato in cinque Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 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 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. Nell’ambito di questa iniziativa, che si è conclusa a metà del 2013, sono stati presentati dal Centro e finanziati diversi progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, approcci per nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di Env del sottotipo C di HIV-1, generazione di nuovi 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’ambito del Programma Nazionale AIDS, il Reparto “Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati Non Umani” ha presentato e ottenuto finanziamenti per i seguenti progetti:

- “Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+T cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism”. Le attività sono state focalizzate sullo studio 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).
- “Study of SHIVSF162P4 pathogenicity in cynomolgus monkey and molecular analysis of species-specific virus variants”. Le attività si sono concentrate sulla caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell’infezione mucosale con riguardo allo studio delle interazioni virus-ospite e al profilo genetico MHC.
- “From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS”. Il progetto aveva due obiettivi: i) identificazione di fattori antivirali nel seme e ii) studi di trasmissione mucosale. A seguito della decurtazione dei fondi, il lavoro si è focalizzato all’identificazione dello stato del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie arruolate in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Alla necropsia (140-170 settimane dopo il challenge) i tessuti di diversa origine (PBMCs, linfonodi, intestino, milza, prostata, retto) sono stati prelevati da 62 scimmie infettate con virus chimerici SIV/HIV CCR5- o CXCR4-tropici. Al momento del sacrificio tutte le scimmie presentavano un viremia o assente o  $< 50$  RNA Eq/mL. Parte dei tessuti sono stati conservati per analisi immuno-istochimiche; parte di tessuti freschi è stata conservata a  $-150^{\circ}\text{C}$  al fine di estrarre il virus per ulteriori analisi di sequenze. La viremia plasmatica come pure il DNA provirale sono stati determinati e quantizzati con saggi di Real Time DNA-PCR secondo una metodologia già standardizzata nel nostro laboratorio. I nostri dati dimostrano che anche a distanza di tempo dal challenge la principale riserva di virus è rappresentata dai linfonodi inguinali con una carica provirale significativamente diversa (range  $p = 0,010-0,0002$ ) da quella presente negli altri tessuti analizzati. Nel tessuto prostatico non abbiamo rilevato presenza di genoma provirale. Questo dato da un lato conferma il fatto che linfonodi e il tratto genitale maschile (GT) sono compartimenti fisiologicamente diversi e dall’altro lato ci suggerisce che i campioni di GT non possono essere utilizzati per gli obiettivi che ci eravamo preposti.
- “Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model”. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, l’RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e produttore anticorpi anti-Tat e -Env è stato amplificato e VH/VLk sono stati assemblati in vettori di espressione e quindi si è iniziato il clonaggio per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (binding, attività biologiche ed attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Allo stesso tempo, tramite la phage display library, sono stati generati e selezionati scFV con attività di binding verso Tat.

- Nell'anno 2013 il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del CNAIDS ha completato le due linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale:
  - Studio delle caratteristiche di sequenza della proteina gp120 di isolati di HIV sottotipo C da individui a diverso stadio della malattia e loro correlazione con la resistenza alla neutralizzazione.  
Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica e in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso dello studio sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili e di 3 regioni costanti della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica e nella regione costante C3 in fase cronica. È stato inoltre evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. Infine, è stato evidenziato l'accumulo di siti sottoposti a pressione selettiva nella regione C3 durante lo stadio cronico della malattia. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti. Questi studi sono stati pubblicati, o sono in corso di revisione, su riviste internazionali ad alto impact factor. Essi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare l'infezione della cellula da parte del virus.
  - Studi virologici, immunologici e genetici su popolazioni di cittadini migranti in Italia.  
Le attività all'interno di questa linea di ricerca hanno portato all'arruolamento di 171 pazienti HIV-positivi, afferenti a diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina, Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J e una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale. In particolare, il sottotipo B, comune nella popolazione italiana, era scarsamente rappresentato nelle popolazioni di migranti analizzate. Lo studio ha messo in evidenza che le dinamiche dell'infezione da HIV nella popolazione dei migranti in Italia sono in continuo cambiamento e che sarebbe opportuno attuare strategie di sorveglianza periodica per prevenire o controllare la diffusione di nuove e più aggressive varianti di HIV anche nella popolazione italiana.

*Ricerca finalizzata 2010 (finalizzata dal Ministero della Salute)*

Nell'ambito della ricerca finalizzata, il Reparto Patogenesi dei Retrovirus ha continuato a sviluppare nel 2013 le ricerche sugli esosomi come veicoli di farmaci o immunogeni.

Lo scopo di fondo del progetto è di ingegnerizzare piccoli RNA interferenti (short RNAi) e antigeni proteici al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati come veicoli di nuovi terapeutici e immunogeni.

Gli esosomi sono nanovesicole aventi diametro 50-100 nm che vengono generate intracellularmente a seguito dell'invaginazione della membrana degli endosomi. L'interferenza da RNA (RNAi) è un meccanismo sia fisiologico che artificiale atto a modulare l'espressione dell'mRNA cellulare. I miR, i più diffusi regolatori dell'espressione dell'mRNA, consistono di una doppia catena di circa 22 nucleotidi, e influenzano la stabilità degli mRNA bersaglio per mezzo del legame con la regione non codificante al 3' terminale degli mRNA. La strategia degli RNAi è oggi un metodo molto popolare per esperimenti di *knock-down*. Questi vengono condotti usando doppie catene sintetiche di RNAi interferenti, miR sintetici, corte catene di RNA complementari ai miR naturali (antagomiR), o vettori lentivirali esprimenti pre-miR.

Gli esosomi sono anche attualmente sotto valutazione come veicoli vaccinali. Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo identificato un mutante funzionalmente inattivo di Nef (G3 C V153 L E177G, Nefmut) che localizza prevalentemente a livello dei cell membrane rafts anche grazie al sito di palmitoilazione ingegnerizzato all'N-terminale (Di Bonito et al, Virology, 2009). Questa caratteristica correla con una particolare efficienza di incorporazione negli esosomi. Abbiamo inoltre osservato che Nefmut agisce efficacemente come molecola trasportatrice negli esosomi di proteine eterologhe anche di grandi dimensioni (fino a 630 aminoacidi) una volta fuse al proprio C-terminale.

Abbiamo ottenuto riproducibili evidenze che l'RNA genomico di HIV-1, ma non quello processato, si associa efficientemente alle vescicole esosomiali (Columba-Cabezas, 2013). Questo risultato è stato ottenuto per mezzo di un'analisi approfondita, svolta mediante saggi di RT-(q)PCR, del contenuto di esosomi rilasciati da cellule infettate da HIV-1. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di una regione del gene gag di HIV-1 che sembra avere una spiccata tendenza ad essere veicolata nelle vescicole esosomiali. Questa osservazione è alla base della strategia di incorporazione di RNAi qui descritta.

Il mutante funzionalmente difettivo G3 C V153 L E177G Nef (Nefmut) mostra una grande efficienza di incorporazione in esosomi anche quando fuso al proprio C-terminale con proteine eterologhe. Il nostro gruppo ha già descritto come antigeni eterologhi fusi con Nefmut e incorporati in VLP a base retro- o lentivirale pseudotipizzate con la proteina di fusione VSV-G per incrementare il trasporto del contenuto nel citoplasma delle cellule bersaglio, sono in grado di indurre una potente risposta CTL specifica. Sulla base di questi risultati, noi ci attendiamo che esosomi a base Nefmut possano funzionare efficientemente come piattaforma vaccinale per l'induzione di immunità CTL contro tumori e agenti patogeni.

#### *Sperimentazioni cliniche (finanziate da Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e AIFA)*

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 CKS avanzato, attivata nel 2008.

Nel quadro dei risultati ottenuti con il Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute conclusosi nel 2012, e in attesa di reperire ulteriori fondi, è proseguita la preparazione della documentazione relativa a una sperimentazione clinica di tipo "*proof-of-concept*" volta 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. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di fase II condotto in donne HIV-negative affette da CIN1 ad alto rischio di progressione (*positive per high-risk HPV e con over-espressione di p16INK4a*). Lo studio inoltre sarà multicentrico, randomizzato, in aperto, e sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI indinavir o saquinavir con *boosting* di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN.

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante biologicamente attiva Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

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 approccio vaccinale, nel 2013 è proseguita la sperimentazione clinica preventiva di fase I in tre centri clinici in Italia. In particolare, ad inizio 2013 la fase di arruolamento è stata chiusa per motivi regolatori in virtù del recepimento delle nuove linee guida europee in materia di farmaci sperimentali di origine biotecnologica, secondo le quali non è possibile continuare ad utilizzare la proteina Env approvata per lo studio in quanto non presenta una data nota di validità. Nel 2013 la sperimentazione è proseguita con il monitoraggio clinico dei volontari già arruolati nello studio.

Infine, il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Il Programma, che comprende anche un trial di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica, è descritto nel suo dettaglio nel paragrafo concernente le attività internazionali extraeuropee del CNAIDS.

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

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

Il Centro è promotore della cooperazione ISS/Istituzioni USA per lo sviluppo di approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel dicembre 2010 sono iniziate le attività previste in questi due progetti biennali.

– *Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic intervention against HIV/AIDS*

Attualmente il programma è volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le protein Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti recentemente hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il pathway di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (C-type lectin receptors) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. I risultati di questo studio sono stati oggetto di pubblicazione. L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale. Il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, è importante da ricordare gli studi di modeling docking e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con il Prof. Tahirov dell'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con pTEF (Tahirov *et al.*, *Nature* 2010) e con il quale è stato recentemente ratificato un accordo di

collaborazione. Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, 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. In particolare, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato 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. Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002). Fra i nuovi test *in vitro* messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato 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. Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002).

- *Non human Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and non structural HIV-1 proteins*

Il progetto ha come obiettivi: i) sviluppo di una piattaforma tecnologica per la determinazione delle attività effettrici di anticorpi, ii) espansione degli studi delle risposte umorali con particolare riguardo al profilo delle sottoclassi di IgG, allo studio delle attività neutralizzanti ed effettrici (ADCC, ADCVI) e iii) generare anticorpi ricombinanti da PBMCs di scimmia immunizzate e risultate protette dopo il challenge con virus chimerico SIV/HIV. Nell'ambito di questi lavori, al fine di studiare le attività effettrici/anti virali degli anticorpi, sono state generate linee cellulari (CEM-NKr e 293T) ingegnerizzate per esprimere Tat od Env (gp140 clade B e C) sulla membrana cellulare. Inoltre è stato finalizzato e concluso lo studio riguardante il profilo delle sottoclassi delle IgG in scimmie arruolate in diversi protocolli preclinici, osservando interessanti correlazioni statistiche tra risposte umorale, risposte cellulari e *outcome* virologico.

Per quanto riguarda la generazione di anticorpi ricombinanti a scopi terapeutici contro HIV/AIDS, nel corso del 2013 abbiamo amplificato regioni VH/VLk di Ig da una linea cellulare di scimmia produttrice anticorpi anti-Tat ed -Env. I due frammenti sono stati quindi assemblati in vettori di espressione per la produzione e caratterizzazione di scFV. Al tempo stesso tramite *phage display library* da una seconda linea cellulare derivata da scimmia immunizzata con Tat abbiamo generato scFV le cui caratteristiche sono in corso di studio.

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

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, 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: 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; 2. Rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice) di vaccini in una azienda sudafricana; 3. Conduzione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

Nel corso del 2013, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. L'intervento, a supporto dei piani strategici Nazionale e provinciali del Department of Health Sudafricano, è stato 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 ad il rafforzamento del sistema informativo sanitario.

Nell'ambito della Componente 2, nel 2013 sono state consolidate le attività già completate di technology transfer alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

Inoltre, nell'ambito della componente 3 del programma, nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

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

Per la prevenzione, le principali attività del Centro nel 2013 sono state le seguenti:

- *Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane*

Nel 2013 sono state concluse le attività progettuali relative alla popolazione degli istituti di detenzione in alcune Regioni Italiane (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna). Il Centro ha collaborato con il Dipartimento MIPI in merito alla realizzazione di un progetto, finanziato dal Ministero della Salute, dal titolo "Studio di fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV". Il ruolo del CNAIDS è relativo ai seguenti punti:

- Partecipazione al tavolo di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:
  - o definizione dei siti di attuazione del Progetto
  - o definizione del sistema di indicatori
  - o predisposizione di strumenti di raccolta dati
  - o divulgazione dei risultati.
- Avvio del progetto Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui conduzione di: indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV,

- studi sui comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e applicazione di modelli di *peer education*. Il progetto è in collaborazione con Associazione ASIS Onlus.
- Avvio del progetto europeo MEET. Meeting the health literacy needs of immigrant populations coordinato dall'Associazione OXFAM Italia nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013* relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

## 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 2013 sono proseguiti fino al loro compimento, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, gli 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 1) lunghezza della sequenza aminoacidica delle differenti regioni variabili e costanti della gp120; 2) presenza di siti putativi di N-glicosilazione (PNGS) in ciascuna regione; 3) presenza di siti a pressione selettiva positiva nelle regioni costanti della proteina; 4) carica elettrica netta, positiva e negativa di ciascuna regione; 5) interazioni fisiche tra le regioni della gp120. Queste attività hanno portato alla pubblicazione, nel 2012, di alcuni dei risultati ottenuti. Altri risultati sono in corso di valutazione presso una rivista scientifica ad alto *Impact Factor*.

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 condurre future sperimentazioni cliniche con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è stato coinvolto, nel 2012, nella conduzione di un *trial* clinico terapeutico di fase II in Sudafrica, diretta dal Centro Nazionale AIDS con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003). Le attività del Reparto in questo ambito sono state: a) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio dei due siti in Sudafrica coinvolti nel *trial*; a) supporto sul campo ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del *trial* (in doppio cieco su 200 volontari) e all'esecuzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) su 700 partecipanti HIV-positivi mirato alla valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat; b) 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.

Altre attività del Reparto riguardano studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili" con comportamenti a rischio di infezione da HIV, quali, migranti, tossicodipendenti e popolazione reclusa, allo scopo di monitorare prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV e i sottotipi di HIV circolanti. I dati che sono stati raccolti nel 2013 indicano che in queste popolazioni sono presenti sottotipi del virus HIV-1,

incluse forme ricombinanti, che non circolano comunemente nella popolazione generale italiana e rafforzano la necessità di attuare cicliche strategie di sorveglianza delle varianti circolanti nelle popolazioni di individui con comportamenti a rischio di infezione da HIV e nella popolazione generale, per attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione dell'infezione da HIV allo scopo di prevenire il diffondersi di queste varianti in territorio italiano.

## **Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia**

Il Reparto è organizzato in quattro unità 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, 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, il Reparto 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 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 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 sviluppa essenzialmente le seguenti tre linee di ricerca:

- Studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria Nef di HIV.
- Ingegnerizzazione di piccoli RNA interferenti (*short* RNAi) al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati successivamente come veicoli di nuovi terapeutici. Un successo in questo campo potrebbe avere un impatto notevole nello sviluppo delle terapie sperimentali basate sugli RNAi.
- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. La piattaforma vaccinale che il Reparto sta sviluppando potrà contribuire a rispondere all'urgente necessità di sviluppare nuove strategie contro tumori non trattabili e malattie virali per cui ancora non esistono efficaci vaccini.

## **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 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) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in DC, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel corso del 2013 sono state generate cellule (CEM-NKr, 293T) ingegnerizzate per esprimere sulla membrana cellulare proteine di HIV quali Tat ed Env (gp140 e gp160 di *clade* B e C). Tali cellule rappresentano un utile reagente per studi immunologici e di *binding* di anticorpi e per studi virologici.

Nel corso del 2013 è terminata una prima fase di lavoro miranti allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG in plasmidi di scimmie vaccinate e non con diverso outcome virologico dopo challenge con SHIV. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e allo sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, da RNA estratto da linee cellulari selezionate di 2 scimmie vaccinate (Tat/Env o Tat da solo) scimmia e produttori anticorpi anti-Tat e/Env -Env, sono state amplificate regioni VH/VL di IG e assemblate in vettori di espressione o tramite lo stato amplificato e assemblati in vettori di espressione. È stata quindi generata una library il cui clonaggio è stato iniziato negli ultimi mesi del 2013. Contestualmente, nel corso del 2013 sono stati generati scFV contro Tat la cui caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare) è in corso di studio.

Nel campo della patogenesi il lavoro si è focalizzato all'identificazione del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Il Reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. 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, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolari e istologiche. Da questo punto di vista è stata standardizzata una metodica ELISA per la visualizzazione in chemiluminescenza del legame antigene-anticorpo.

Nel 2013, 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/clinico.

## **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 di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- 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 sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L'analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

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

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

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

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 158 persone, di cui 91 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida
- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie.

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori 15 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

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, ect). 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 2013 ne risultano attive nel Centro 123 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile, tuttavia il numero di convenzioni attive per anno di calendario è in diminuzione. Nel 2013 il Centro ha effettuato 688 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.

## **Resoconto attività 2013**

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2013:

### *Attività in ambiti istituzionali*

- Tra le attività, condotte in modo istituzionale, sono da citare la consulenza esperta fornita sui diversi rilevanti temi: profilo di salute nella Regione Campania, Terra dei Fuochi, gruppo di lavoro sperimentazione metodo Stamina; gruppo di lavoro MUOS Niscemi; profilo di salute nell'area del Poligono di Salto di Quirra, viene inoltre fornita assistenza e consulenza all'AIFA e a quella Europea EMA.
- Si è contribuito all'attività di supporto a Regioni e Ministero della Salute per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione 2009-12. Si è conclusa l'indagine conoscitiva delle strutture che erogano prevenzione nelle regioni italiane condotta in collaborazione con l'AGENAS.
- Si è contribuito alla revisione e proposta di re-ingegnerizzazione dei registri e dei sistemi di sorveglianza di interesse nazionale, in collaborazione con l'Università di Torino.
- Si è fornito supporto alle ASL per la realizzazione di indagini di eventi epidemici, sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la Sanità Pubblica e partecipazione al gruppo internazionale GHSAG-EAR

per lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce. Sono stati forniti contributi tecnici alla stesura di piani, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte del Ministero della Salute e delle ASL e a interrogazioni parlamentari.

- Nell'ambito del Registro Nazionale PMA sono state costantemente aggiornate le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa. È stata effettuata su base annuale l'analisi e la valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; è stata preparata la relazione al Ministro della Salute.
- Le attività di "Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute" (MIA-PNAS) sono terminate con l'acquisizione nel Piano Statistico Nazionale ISTAT delle indicazioni e degli standard di monitoraggio attraverso gli indicatori identificati dall'ISS. I dati aggiornati ed elaborati confluiscono, su richiesta del Ministero della Salute, nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001).
- Nell'ambito del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) è stata completata l'analisi descrittiva dei casi esposti nel 2010; la revisione dei casi esposti nel 2011; e l'avvio della revisione dei casi esposti nel 2012.
- Nell'ambito del Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi (SiN-SIAP), secondo quanto pianificato nell'ambito dell'Accordo Ministero della Salute-ISS dedicato a questa progettualità, sono state avviate le attività di revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari rilevati nel 2007-2009.
- È stata aggiornata con dati i più recenti (2010) la Banca Dati della Mortalità in Italia; analisi con produzione di report.
- Si è provveduto alla costruzione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro sul MUOS); allo studio delle patologie asbesto-correlate (UOP nei progetti CCM, coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL e ISS Amianto); allo studio del rischio riproduttivo in aree inquinate (UOP nel progetto CCM coordinato da IFC/ CNR); si è collaborato con il *WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites* istituito presso il DAMPP ISS e con un *WHO European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.
- Si è provveduto al coordinamento, proposta e istruttoria dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (26 in totale, 3 afferenti direttamente all'UdS) che costituisce il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese.
- Si è provveduto al coordinamento della partecipazione ISS a rilevazioni annuali previste nel PSN (es. Ricerca e Sviluppo).
- Si è contribuito alla partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai Circoli di Qualità Sanità e Salute e ambiente e Territorio.
- Si è fornito supporto al piano nazionale di prevenzione e alla formazione per responsabili e operatori impegnati nei progetti dei piani regionali di prevenzione 2009/2013.
- È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. I gemelli arruolati a fine dicembre 2013 sono circa 25.000.
- Si è provveduto alla manutenzione della Bio Banca CNESPS. La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*.

#### Attività di comunicazione

- Il Centro gestisce 15 siti web tematici e il portale di epidemiologia applicata alla sanità pubblica Epicentro rivolto agli operatori sanitari che include aggiornamenti settimanali. È stato istituito un Comitato Scientifico di redazione per il sito web. Nel 2013 sono stati pubblicati 46 numeri e il sito Epicentro ha registrato circa 4.000 accessi al giorno.
- È stato creato il sito web dell'Ufficio di Statistica (l'area con i dati di mortalità è la più visitata in ISS).
- Continua la diffusione tempestiva, anche via web, dei risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e regionale, sono state pubblicate 20 sezioni tematiche arricchite dell'analisi delle serie storiche, sono stati pubblicati 8 approfondimenti tematici in occasione delle giornate dedicate alla salute.
- Si è provveduto alla produzione e diffusione settimanale dei dati di incidenza delle sindromi influenzali nel periodo dell'influenza stagionale.
- Si è mantenuto il coordinamento del sito dedicato a Guadagnare Salute.
- Procede l'attività di produzione del BEN che ora include un comitato redazionale, un sistema di *peer-review* per gli articoli, l'abstract in inglese.
- Sono stati pubblicati e diffusi ([www.tumori.net](http://www.tumori.net)) i risultati dello studio su incidenza e prevalenza per tumore a livello regionale in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD), svolto in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT).
- È proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF). È proseguita la partecipazione alle attività del Comitato Scientifico dell'ICeMB (Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi, <http://www.icemb.org/>).
- È stata realizzata un'applicazione, Videof@r, che consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia, nel periodo 2000-2011. È stato pubblicato il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci nella popolazione immigrata. È proseguita la collaborazione scientifica con la Regione Umbria, in particolare è stato pubblicato il rapporto sulla prescrizione farmaceutica nel 2011. Viene mantenuto il sito web del Registro Nazionale, [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma), che include anche un'area riservata per i centri autorizzati e registrati per l'invio dei dati.
- Per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari negli adolescenti, indirizzati ai vari portatori di interesse (ragazzi, famiglia, scuola, amministratori locali, ecc) sono state preparati e diffusi alle Regioni materiali di comunicazione.
- Sono stati diffusi i risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" attraverso pubblicazioni e partecipazione a convegni.
- Sono stati diffusi i risultati del progetto "Prevenzione IVG donne straniere" attraverso partecipazione a convegni e pubblicazioni.
- È stato diffuso materiale informativo della Campagna annuale per il contrasto all'uso rischioso e dannoso di alcol, anche tramite la pagina web dedicata alla tematica [www.epicentro.iss.it/alcol](http://www.epicentro.iss.it/alcol). In attuazione della Legge 125/2001 è stata realizzata la dodicesima edizione dell'"Alcohol Prevention Day" in collaborazione con il Ministero della Salute, la Società Italiana di Alcolologia (SIA), l'Associazione Italiana dei Club Alcolologici Territoriali (AICAT) ed Eurocare Italia.

#### Formazione

- Sono stati organizzati 40 eventi così suddivisi: 18 corsi e 22 workshop/convegni.
- Viene coordinato e condotto il Master di II livello in Epidemiologia Applicata in Calabria.

- Coordinamento del Piano di formazione 2013 per l'aggiornamento del personale sanitario e amministrativo sugli obiettivi strategici della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute.
- Continua l'offerta di formazione, attraverso quattro seminari rivolti ai coordinatori regionali, e un pacchetto formativo a distanza rivolti anche agli intervistatori del Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi per le Aziende Sanitarie per la Salute in Italia).
- Continua la diffusione, anche via web, dei risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e regionale, pubblicate 20 sezioni tematiche arricchite dell'analisi delle serie storiche, pubblicati 8 approfondimenti tematici in occasione delle giornate dedicate alla salute.
- È proseguita l'attività di formazione e promozione della registrazione dei tumori nei Paesi dell'Europa Mediterranea (EUROMED).
- Sono proseguiti i corsi regionali nell'ambito del piano di formazione per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e un workshop di discussione finale nel Molise. È stato realizzato a Zagabria il corso di formazione per l'impianto del registro degli eventi coronarici in Croazia per lo studio EUROMED.
- È stato organizzato il consueto corso annuale sulla valutazione d'esito "Valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari: dai Clinical Trial agli studi osservazionali" e garantita la docenza a varie sezioni del Master di Epidemiologia per la Regione Calabria.
- Sono stati organizzati corsi universitari e corsi internazionali, corsi di formazione per gli operatori sanitari e dell'SSN e un sito di addestramento nell'ambito del programma europeo EPIET e di tirocinio a livello nazionale.
- Il Reparto di Farmacoepidemiologia ha organizzato 5 corsi di formazione e 4 convegni in ISS. Il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 25 corsi e convegni.
- È stato realizzato il corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione con l'Università di Torino.
- Le attività di ricerca, formazione, prevenzione e promozione della salute del Reparto Salute della Popolazione e suoi determinanti sono state dedicate nel corso dell'anno alle tematiche inerenti l'alcol, il monitoraggio epidemiologico per indicatori di salute, l'invecchiamento.
- È stato preparato il materiale per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari per i bambini, genitori, insegnanti e professionisti sanitari in collaborazione con l'Unità di comunicazione e formazione del CNESPS.
- È stato preparato e diffuso alle Regioni materiale di comunicazione per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari negli adolescenti, indirizzati ai vari portatori di interesse (ragazzi, famiglia, scuola, amministratori locali, ecc), in collaborazione con l'Unità di comunicazione e formazione del CNESPS.
- Studio OBSERVANT: è stato organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti.
- Diffusione dei risultati del progetto "Prevenzione IVG donne straniere" attraverso partecipazione a convegni e pubblicazioni.
- Diffusione dei risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" attraverso pubblicazioni e partecipazione a convegni.

#### *Attività di sorveglianza*

- È stata conclusa la raccolta di dati per il sistema di sorveglianza degli stili di vita tra gli anziani PASSI d'Argento.
- Nell'ambito del Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi per le Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) sono state effettuate oltre 37.000 interviste. È aumentata la copertura della sorveglianza (partecipanti 139 su 147 ASL) e migliorano gli indicatori di performance.

- È stata prodotta la relazione finale dello studio di mortalità per i militari impegnati in Bosnia e Kosovo.
- Nell'ambito del progetto EUROMED è stato impiantato il registro degli eventi coronarici in Croazia applicando il software di appaiamento e validazione delle fonti di informazione routinarie realizzato.
- È iniziata l'analisi dei dati raccolti attraverso l'osservatorio epidemiologico cardiovascolare/*health examination survey* (OEC/HES).
- È stato mantenuto il coordinamento di sistemi nazionali 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 all'ECDC.
- È stata svolta attività per la salute di popolazioni immigrate: sorveglianza sindromica nei centri di prima accoglienza; promozione dell'accesso alle vaccinazioni (PROMOVAX); identificazione di indicatori per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti a livello europeo (EURO MoMiH).
- È stata svolta attività di sorveglianza e valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, e di monitoraggio della copertura vaccinale per HPV.
- L'attività relativa alla sorveglianza attiva sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria ha riguardato la valutazione dell'efficacia della campagna di vaccinazione antiinfluenzale 2012-2013 e si è concluso lo studio sulla valutazione degli eventi dopo la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (studio SvevaYoung).
- A livello nazionale, sono continuate le attività del sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti naturali con la valutazione della imputabilità delle reazioni gravi.
- Sono state condotte le attività nell'ambito del Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE" quali il coordinamento nazionale, la diffusione dei risultati della terza raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale; la preparazione di materiali per la quarta raccolta; partecipazione allo studio *Childhood Obesity Surveillance Initiative* della WHO/Europa; "HBSC – *Health Behaviour in School-aged Children*".
- È stato implementato il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia" in 7 Regioni italiane.
- L'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) all'*International Obstetric Survey System* (INOSS) coordinato dal Regno Unito.
- È stato coordinato e gestito il Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza in Italia per la raccolta dati del 2011-12 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
- Sono state implementate due sorveglianze dedicate alle seguenti problematiche emergenti: esposizioni accidentali a detergenti liquidi per lavatrici in eco-dosi; esposizioni accidentali a liquidi per sigarette elettroniche.
- Si è fornita attività di supporto al progetto nazionale di farmacovigilanza basata sui Centri Antiveneni (FarViCAV-nazionale), tramite la revisione e analisi dei casi di errore terapeutico e reazione avversa rilevati nel periodo maggio 2012-maggio 2013.
- È stata svolta attività di sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sorveglianza SEIEVA). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia: arruolamento.

- È continuata la attività di ricerca su privacy e etica con indagini KAP applicate al biobanking. Si intende disegnare il profilo dei donatori e fornire elementi che possono essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico ed epidemiologico.
- Registro Italiano Artroprotesi: raccolta dati su anca e ginocchio, messa a punto di procedure per l'identificazione e la caratterizzazione del dispositivo medico e valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita.
- È proseguita la collaborazione con la Regione Lazio per il potenziamento e riorganizzazione funzionale della rete regionale di farmacovigilanza. Sono stati condotti due studi di atteggiamento, conoscenza e pratica (KAP) sull'uso dei farmaci in allattamento.

#### *Progetti di ricerca*

- È stata svolta un'indagine conoscitiva sulle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione in Italia.
- È stata svolta l'analisi delle raccolte dati esistenti e l'ingegnerizzazione/reingegnerizzazione dei flussi dei dati di interesse sanitario nazionale.
- Sono stati pubblicati e diffusi i primi risultati dello studio EURO CARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici adulti e in età pediatrica in Europa (stime al 2008 per 30 Paesi).
- Nell'ambito della JA Europea EPAAC (*European Partnership Against Cancer*) e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) è proseguita l'attività di sviluppo di un Sistema Informativo Europeo sul Cancro (ECIS) che integra dati e attività di ricerca in una unica infrastruttura coordinata dalla CE (JRC).
- Sono stati pubblicati studi sull'epidemiologia dei tumori rari in Europa e in Italia (RARECARE e RITA) e completata la raccolta dati dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa (RARECARE-NET).
- È proseguita la collaborazione alle attività di analisi e presentazione dei risultati dello studio INTERPHONE (esposizione diverse dall'uso del telefono cellulare).
- È proseguita l'attività connessa al progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fascicolo 11US/4-Italia-USA).
- È proseguito il follow-up sullo stato in vita delle coorti del progetto CUORE; è iniziata l'analisi per lo studio del ruolo della glicemia nella valutazione del rischio cardiovascolare (progetto Italia-USA).
- Si è conclusa l'analisi dei dati provenienti da fonti routinarie e da indagini di popolazione per la spiegazione del decremento della mortalità CVD (EURO-HEART II).
- Nell'ambito del progetto MENO-SALE-PIU-SALUTE per la valutazione delle azioni di riduzione del consumo di sale nella popolazione italiana è stato realizzato l'esame di un campione random stratificato per età e sesso di 425 persone 25-64 anni (Torino) con relativa raccolta ed esame delle urine 24h.
- Studio OBSERVANT: sono state completate tutte le attività dello studio, condotta l'analisi finale dei dati, e organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti.
- Sono proseguite le attività di raccolta ed elaborazione dati previste dalla ricerca finalizzata "*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*". Sono state impostate le attività di monitoraggio clinico.
- Sono proseguite le attività di supporto al progetto "Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement" coordinato dalla Regione Emilia Romagna.
- Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.

- Sono state avviate le prime attività necessarie alla realizzazione di un nuovo studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio e di un nuovo studio sulla gestione dei pazienti nel post-infarto.
- È stata avviata l'attività del progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravvissuti per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale".
- È proseguita l'attività del progetto APACHE (Ricerca Indipendente AIFA) sulla promozione dell'appropriatezza d'uso della profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica, e dello studio Pro-change: studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio.
- Sono state completate le attività relative al progetto ALCOVE (*Alzheimer COoperative Valuation in Europe*).
- È stata condotta un'indagine nazionale sul grado di esistenza e sviluppo di modelli di gestione integrata per le patologie croniche e sulle caratteristiche delle esperienze che negli ultimi anni le Regioni hanno messo in opera su questo tema (progetto CCM).
- Si è proceduto all'avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca: Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine; Progetto Salute E Benessere Dei Giovani.
- Si è partecipato al progetto della WHO/Regione Europea "European Childhood Obesity Surveillance Initiative".
- Progetto della Comunità Europea (DGSANCO) Promoting healthy eating and physical activity in local communities (HEPCOM).
- Progetto "Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum".
- Progetto "Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari finalizzata a proposte di modifiche di assetti organizzativi e di processo".
- 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".
- Programma di intervento di promozione della salute mentale nelle scuole superiori nell'ambito di Guadagnare Salute.
- Relativamente al progetto "Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie" è stato reso disponibile il sito <http://siveas.cnesps.it/> come strumento di interrogazione e ausilio dei *decision maker* nella programmazione e prevenzione basate sulle priorità sanitarie identificate dal modello "fattori di rischio".
- Le attività di ricerca a livello europeo e internazionale sono proseguite per i progetti del *7th Framework Program*: AMPHORA (*Alcohol Measures for Public Health Research Alliance*) in qualità di partner coinvolti nell'attività di produzione e disseminazione delle nuove evidenze scientifiche prodotte; ODHIN (*Optimizing Delivery of Health Care Interventions*) per l'attuazione dei programmi di Identificazione Precoce del consumo dannoso e rischioso di alcol e intervento Breve (IPIB) in contesti di assistenza sanitaria primaria; ALICE RAP (*Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*) per promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze e comportamenti di dipendenza attraverso un programma quinquennale di attività. Inoltre per l'E.C. PHP BISTAIRS (*Good practice on Brief Interventions*) per intensificare l'attuazione degli Interventi Brevi in tutta Europa e fornire raccomandazioni strategiche e linee guida e per l'E.C.PHP EWA (*European Workplace and Alcohol Project*) studio dedicato all'impatto dell'alcol nei luoghi di lavoro in 11 Paesi europei.

- Partecipazione italiana alla Joint Action RARHA Reducing Alcohol Related Harm come leader del Work Package di valutazione dell'intera Joint Action e come co-leader del Work Package "Guidelines".
- Variazioni nella gravità dei sintomi depressivi e mortalità in una coorte di anziani italiani (ILSA, *Italian Longitudinal Study on Aging*): studi volti ad analizzare i livelli di gravità dei sintomi depressivi registrati nel corso del tempo nella coorte di anziani ILSA.
- Ricerca Finalizzata 2009 (Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population) con attività rivolte ad integrare dinamicamente i risultati dello studio IPREA (Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease), a tutt'oggi l'unico progetto multicentrico longitudinale sulla demenza in fase preclinica condotto su una vasta coorte italiana di anziani (4785 soggetti di età 65-84).
- VINTAGE – *Good Health in to older Age* - Alcol e anziani: il progetto europeo. Proseguimento delle attività rivolte a colmare le lacune sull'impatto sociale e sanitario associato al consumo dannoso di alcol negli anziani.
- ERA-AGE 2 – *European Research Area in Ageing* (7th Programma Quadro). Proseguimento delle attività del progetto dedicato allo scambio di informazioni e di best practice dei programmi di ricerca europei sull'invecchiamento.
- FUTURAGE – proseguimento di attività di implementazione e disseminazione nazionale delle principali attività richiamate nella *Road Map for Research on Ageing* con aggiornamento delle banche dati e costante impegno negli incontri scientifici.
- Progetto CAMELIA (CARDiovascular risks, MEtabolic syndrome, LIver and Autoimmune disease): analisi dati, stesura del lavoro.
- È continuata la attività di ricerca su *privacy* e etica con indagini KAP applicate al biobanking. Si intende disegnare il profilo dei donatori e fornire elementi che possono essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico ed epidemiologico.
- Progetto TRIPLE-S (*Syndromic Surveillance Survey*) con UdS leader del WP *Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*: conclusione del Progetto e organizzazione in ISS del Meeting finale (aprile 2013).
- Progetto EU *New methodological tools for policy and programme evaluation regarding drugs*: studio di indicatori dell'impatto dell'uso di droghe basati su dati sanitari correnti in collaborazione con l'Università Tor Vergata.
- Progetto EUROTRACS (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis).
- Studio di valutazione della sicurezza ed efficacia della vaccino pandemico in donne gravide (studio EVIS).
- Sviluppo di modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- Partecipazione a un progetto europeo per valutare l'introduzione di misure di contenimento e mitigazione costo-efficaci per l'influenza nella UE (Fluresp).

## 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 nelle seguenti diverse articolazioni: studi diagnostici, *trial* terapeutici e

preventivi, studi osservazionali per la valutazione degli esiti e per l'identificazione di fattori di rischio e di protezione, per la valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria, nonché per la caratterizzazione della storia naturale delle patologie complesse. Vengono inoltre condotte revisioni sistematiche e meta-analisi sulle questioni sanitarie con maggiore profilo di incertezza sia negli ambiti terapeutici farmacologici e riabilitativi che nel settore dell'organizzazione dei sistemi socio-sanitari. Vengono pianificati implementati e mantenuti sistemi di sorveglianza problem oriented su alcune patologie quali l'epatite virale acuta e condizioni neurologiche specifiche.

Una parte dell'attività del Reparto si concretizza nell'elaborazione, disseminazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari a indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza.

Un asse strategico sta poi nel trasferimento delle conoscenze epidemiologiche negli opportuni ambiti della medicina generale e specialistica attraverso un'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria.

Il Reparto si avvale inoltre di competenze sugli aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica a completamento e supporto delle attività svolte.

Tra le altre importanti attività del Reparto rientra la formazione degli operatori sanitari (medici, infermieri, psicologi clinici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti) in epidemiologia di base e clinica, nella valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria e in metodologia delle revisioni sistematiche e meta-analisi.

Il Reparto oltre a competenze epidemiologiche cliniche di carattere generale sviluppa studi epidemiologici sulle malattie del fegato e del sistema nervoso centrale e periferico.

#### *Principali linee progettuali*

##### – Linee guida

Presso il Reparto si svolge ormai da anni un'intensa attività di produzione di linee guida sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che è nato nel 2006, in sostituzione al precedente Programma Nazionale Linee Guida (PNLG).

La produzione di linee guida ha il duplice obiettivo di offrire ai pazienti i trattamenti più appropriati e di ridurre la variabilità di comportamento clinico, fenomeno questo, riscontrabile nei diversi campi della medicina. La metodologia del SNLG è conforme a quella utilizzata dalle principali agenzie internazionali che si occupano di appropriatezza, quale ad esempio quella inglese del *National Institute of clinical Excellence* (NICE) e quella scozzese dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Le fasi di sviluppo di una linea guida sono le seguenti: definizione dei quesiti clinici, ricerca bibliografica mediante definizione delle strategie di ricerca e interrogazione delle banche dati, screening degli studi reperiti dalle strategie di ricerca, valutazione qualitativa della letteratura scientifica, estrazione dati degli studi inclusi, redazione della sintesi narrativa delle prove reperite, formulazione e grading delle raccomandazioni, stesura del documento finale, referaggio esterno, pubblicazione del documento in rete per un mese per sottoporlo ad una valutazione pubblica, stampa, presentazione ufficiale della linea guida, pubblicazione on line e diffusione.

Oltre alle classiche linee guida sono stati elaborati altri documenti evidence based medicine, come i Documenti di Revisione Rapida (DRR) che rappresentano la risposta ad esigenze di chiarificazione in merito a quesiti molto specifici e i documenti di consenso, redatti a seguito di Consensus Conference, organizzate in caso non vi sia disponibilità di evidenze sufficienti per la stesura di una linea guida, ma vi sia comunque la necessità di governare attività cliniche altrimenti eterogenee.

Il SNLG ha anche prodotto linee guida non elaborate ex novo, ma utilizzando il metodo di adattamento/adozione di un documento esistente, dopo opportuna valutazione di qualità dello stesso.

– Malattie del fegato

Una delle attività presenti nel Reparto fin dalla sua istituzione è lo studio delle epatiti virali acute che ha portato, nel 1985, alla creazione di un Sistema epidemiologico integrato delle epatiti virali acute (SEIEVA).

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta. Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza vengono 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.

Il SEIEVA è una sorveglianza di patologia, ma oltre a questo, ha fornito da sempre lo spunto per progetti di ricerca in campo clinico che si sono avvalsi della rete SEIEVA per il reclutamento dei casi.

Sono stati infatti condotti studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non; studi sulla possibile correlazione tra alcune neoplasie di origine non epatica, come quelle ematologiche, e i virus dell'epatite; studi sulla storia naturale e i meccanismi patogenetici delle infezioni virali epatiche.

– Valutazione degli esiti

L'attività di valutazione degli esiti di interventi sanitari si svolge attraverso l'uso sia di dati routinari di tipo amministrativo raccolti a livello nazionale che di dati clinici raccolti *ad hoc*; prevede l'organizzazione e il coordinamento di studi osservazionali di valutazione degli esiti su specifiche procedure diagnostico-terapeutiche o su specifici interventi sanitari con raccolta di dati clinici *ad hoc*.

In particolare l'attività è rivolta alla creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari; al coordinamento e conduzione di studi osservazionali volti alla valutazione comparativa di efficacia nella pratica clinica di nuovi trattamenti terapeutici in confronto a trattamenti tradizionali; alla collaborazione con le varie Società Scientifiche coinvolte per studi di valutazione della gestione diagnostica-terapeutica di pazienti ricoverati negli ospedali Italiani per eventi acuti; alla collaborazione con altri reparti del CNESPS o dipartimenti ISS in qualità di esperti nella gestione dei dati amministrativi per la realizzazione di progetti specifici.

– Neuroepidemiologia

Il settore della neuroepidemiologia si articola su quattro direttrici principali connotate da un approccio di ricerca in sanità pubblica: la prima riguarderà la conduzione di una survey sui servizi dedicati alle demenze e la costruzione di un portale denominato "osservatorio nazionale delle demenze"; la seconda si occuperà degli aspetti clinici ed eziologici delle principali malattie neurologiche valutando anche la possibilità di poter implementare registri di patologie neurologiche di particolare interesse in termini di sanità pubblica, la terza riguarderà il tema della costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione e infine l'ultima direttrice si concentrerà sul contributo metodologico alla validazione degli strumenti clinici e neuropsicologici da utilizzare nell'ambito della neurologia.

- Bioetica  
Revisione della letteratura e della normativa di settore che si concretizza, come in passato, con alcune pubblicazioni a carattere nazionale, attività di formazione e attività applicative presso un comitato etico. La recentissima normativa che ha portato al raggruppamento dei comitati etici consentirà inoltre, nel 2014 l'avvio di un esame di campioni altamente rappresentativi dei protocolli di ricerca su esseri umani e dei regolamenti dei comitati etici con l'individuazione oggettiva e sistematica e la segnalazione pubblica delle incongruenze di etica della ricerca presenti. Questa attività non ha bisogno di finanziamenti perché basata su competenze, strumenti, e dati presenti in Reparto o disponibili gratuitamente.
- Formazione
  - Corso "Epidemiologia di base: principi e metodi"
  - Corso "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai clinical trials agli studi osservazionali"
  - Corso "Le linee guida nell'epidemiologia clinica"
  - Corso "Epidemiologia clinica delle demenze"
  - Corso "Etica della ricerca"
  - Stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.
- Attività in corso
  - Sorveglianza dell'epatite acuta (SEIEVA). Il SEIEVA è un sistema di sorveglianza speciale che, a partire dal 1985, si è aggiunto alla notifica obbligatoria delle malattie infettive, gestito dal Ministero della Salute. Il sistema è costituito da una rete di ASL distribuite in tutta Italia, la loro partecipazione è volontaria. Il numero delle unità partecipanti è in aumento dall'inizio delle attività SEIEVA. Infatti, la sorveglianza è iniziata con il contributo di poche ASL, ma, allo stato attuale, copre circa il 76% della popolazione italiana, quasi tutte le regioni del Nord, Centro e Sud Italia contribuiscono al SEIEVA, mentre solo una regione non partecipa ancora alla sorveglianza (Molise).
  - Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. L'obiettivo della sorveglianza è quello di valutare la diffusione dell'infezione da HEV in Italia e in particolare di stimare l'incidenza di epatite E per area geografica, età e sesso. Eventuali focolai epidemici individuati verranno studiati, in collaborazione con le ASL di pertinenza, con metodologia caso-controllo e di coorte.
  - 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. L'obiettivo generale del progetto è quello di acquisire informazioni e conoscenze sulla persistenza a lungo termine della immunità umorale e cellulo-mediata acquisita in seguito a vaccinazione anti-epatite B.
  - Studio osservazionale multicentrico sul trattamento e prognosi del rene policistico. Obiettivo del progetto è lo studio del decorso clinico della malattia in relazione alle varianti genetiche (PKDe e PKDr) e ai trattamenti eseguiti ai fini di identificare i fattori che concorrono al rallentamento della progressione della malattia verso l'insufficienza renale terminale (ESRD). Un ulteriore scopo dello studio è la descrizione della variabilità degli approcci assistenziali terapeutici alla malattia al fine di giungere a protocolli condivisi dai centri partecipanti.
  - Registro di patologia (OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure (TAVI vs AVR) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (AVR, TAVI e terapia medica) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica

- sintomatica severa e alla produzione di uno score di rischio pre-intervento specifico per la popolazione affetta da questa patologia. A questo studio si affiancano altre attività che rappresentano *spin-off* dello studio OBSERVANT e che riguardano la valutazione di efficacia del trattamento TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei soli pazienti SASS ad alto rischio pre-operatorio (*TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis*) e la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR (*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*).
- Studio PRIORITY. Studio di valutazione degli esiti a lungo termine (10 anni) in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BYPASS aortocoronarico isolato. Lo studio utilizza i dati raccolti nel 2002-2004 su oltre 34.000 pazienti arruolati nel “Progetto BPAC”.
  - Studio OPTION. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del Forame Ovale Pervio vs il solo trattamento medico in pazienti con diagnosi di *Stroke* Criptogenetico. Lo studio partirà a giugno con l’arruolamento di 40 neurocardiologie Italiane e raccolta *ad hoc* di dati clinici.
  - *Survey* dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato “Osservatorio sulle demenze” progetto finanziato dal Ministero della Salute per la rilevazione di tutti i servizi dedicati alle demenze e per la realizzazione di un portale dedicato alle demenze.
  - Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione. Conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi nel settore della neuroriabilitazione e di studi primari per la valutazione degli interventi neuroriabilitativi.
- Collaborazioni
- Collaborazione con il Reparto “Epidemiologia dei Tumori” per la realizzazione del progetto CCM 2012 “I pazienti lungo sopravvivenenti per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale”.
  - Collaborazione con la Società Scientifica GICR-IACPR per studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
  - Collaborazione con il Dipartimento di Urologia dell’Università La Sapienza di Roma per valutazioni di efficacia dei test diagnostici in ambito urologico.
  - Collaborazione con il Reparto “Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping” del Dipartimento del Farmaco per il progetto del Ministero della Salute – Commissione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per la realizzazione di un “Sistema Nazionale di Allerta Doping” e della formazione sulle tematiche del doping rivolta ad operatori sanitari.
- Competenze sviluppate
- Competenza 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 e nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione di qualità dell’assistenza sanitaria.

- 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.
- Esperienza specifica 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, nelle procedure di record linkage interne alla stessa fonte e tra fonti di dati diverse.
- Competenza specifica nell'uso di procedure per la valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; nell'uso delle metodologie statistiche di risk/propensity adjustment per la stima di indicatori di esito; nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; nella sperimentazione e valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito.
- Competenze specifiche nell'ambito della conduzione di studi epidemiologici descrittivi e analitici sulle malattie neurologiche e sulla valutazione dei trattamenti farmacologici e riabilitativi.
- Esperienza specifica nella valutazione dell'impatto clinico, in termini di sanità pubblica, delle evidenze scientifiche disponibili sulle malattie neurologiche.
- Competenze specifiche nell'ambito della psicologia clinica, del counselling psico-educativo e del counselling telefonico su tematiche di tipo clinico e di sanità pubblica (prevenzione e promozione della salute, fattori di rischio collegati a stili di vita, dipendenze, doping); nella realizzazione di materiali informativi e formativi su tematiche di sanità pubblica per i cittadini e per gli operatori socio-sanitari.
- Competenze nell'ambito della costruzione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali.
- Esperienza specifica nella costruzione di consensi informati per studi osservazionali prospettici e nella richiesta di approvazione da parte dei comitati etici delle strutture ospedaliere.
- Alcuni siti tematici per la divulgazione dei risultati
  - sito <http://www.snlg-iss.it> per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee Guida sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dall'SNLG, ma anche dalle varie articolazioni dell'SSN e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all'indirizzo <http://www.snlg-iss.it/metodo>).
  - sito <http://www.iss.it/seieva/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA.
  - sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC.
  - sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS.
  - 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.

## 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 italiani ed europei;
- valutazione dei profili di diagnosi e trattamento dei pazienti oncologici e del relativo carico economico per l'SSN;
- studi eziologici su esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- valutazione dell'esposizione;
- valutazione degli errori in epidemiologia osservazionale;
- revisioni delle evidenze scientifiche (rassegne e meta-analisi);
- interpretazione delle evidenze epidemiologiche;
- comunicazione delle evidenze scientifiche.

### *Competenze sviluppate*

- sistemi informativi sanitari e archivi amministrativi;
- 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;
- progettazione e pianificazione di studi panel, caso-controllo e di coorte;
- metodi di valutazione dell'esposizione, con particolare riferimento a campi elettromagnetici (ELF e RF), a benzene e ad altri inquinanti atmosferici;
- metodi di stima della presenza di bias e del loro impatto in epidemiologia osservazionale;
- metodi e tecniche di divulgazione e comunicazione scientifica;

### *Attività in corso e principali risultati/ricadute*

- Studi di sopravvivenza per tumore su base di popolazione. Il Reparto coordina, insieme all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT), lo studio EUROCARE sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa. In particolare il Reparto gestisce la Banca Dati dello studio ed è responsabile delle analisi statistiche principali. EUROCARE include ad oggi una rete di 117 Registri Tumori dislocati in 30 Paesi Europei e costituisce la più vasta banca dati Europea sulla sopravvivenza per tumore (dati relativi a 20 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2007). Nel corso del 2013 sono state pubblicate sulla rivista *Lancet Oncology* le prime analisi dello studio EUROCARE-5. Oltre a fornire evidenze su andamenti temporali e variabilità geografica della sopravvivenza per tumore in Europa, lo studio EUROCARE, con la sua ampia Banca Dati, consente di analizzare impatto e prognosi dei tumori rari (studio RARECARE-net Europeo e RITA-2 in Italia) o delle entità diagnostiche specifiche non disponibili nelle statistiche correnti (studio HAEMACARE sulle neoplasie del sistema emolinfopoietico in Europa).
- Profili di incidenza, mortalità e prevalenza per tumore in Italia. Il Reparto contribuisce alla sorveglianza epidemiologica dei tumori attraverso la produzione sistematica di statistiche descrittive dei principali indicatori di controllo del cancro a livello regionale e nazionale. Incidenza, prevalenza e mortalità con proiezioni a medio termine per le neoplasie più diffuse o oggetto di programmi di screening (mammella, cervice uterina, colon-retto, stomaco,

polmone, melanoma della pelle, prostata) vengono periodicamente aggiornate utilizzando la metodologia MIAMOD. Tali stime sono inserite nel Piano delle Statistiche Nazionali SISTAN e incluse nelle statistiche Eurostat (Health for All database). Nel 2013 sono stati pubblicati i profili regionali relativi al periodo 1970-2015 (Monografia Tumori, vol. 99, 2013). Le stime regionali sono anche interrogabili online sul sito [www.tumori.net](http://www.tumori.net). La metodologia MIAMOD è stata sviluppata nel Reparto e viene applicata in ambito internazionale per stime e proiezioni in aree coperte parzialmente dai registri tumori di popolazione.

- Stima dei pazienti oncologici sopravvissuti per fase di malattia e analisi dei profili di costo: Il Reparto è impegnato nella stima della distribuzione dei casi prevalenti di tumore in ciascuna fase del percorso di malattia, distinguendo una fase iniziale di diagnosi e primo trattamento, una fase successiva di monitoraggio e una fase terminale, per i pazienti a prognosi peggiore, di trattamenti palliativi e terapia del dolore. A ciascun momento della malattia corrisponde una valutazione della spesa sanitaria specifica per tipo di tumore, stadio alla diagnosi ed età del paziente. La metodologia impiegata è stata ripresa da esperienze fatte in altri Paesi e adattata al contesto italiano. I dati utilizzati sono quelli dei registri tumori e di archivi amministrativi (principalmente schede di dimissione ospedaliera, ma anche schede di prestazione ambulatoriale e farmaceutica).
- Sviluppo di metodi e software per la stima di indicatori epidemiologici. Il Reparto ha contribuito allo sviluppo di metodologie di analisi degli indicatori epidemiologici dei tumori. Queste metodologie sono state implementate nei *software* più diffusi a livello internazionale per l'analisi dei dati dei registri di popolazione, in particolare nei software sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI-NIH) Statunitense (SEER\*Stat e COMPREV). Nel 2013 nel software SEER\*Stat è stata integrata la funzione di standardizzazione per età della sopravvivenza secondo la metodologia utilizzata nello studio EUROCORE. La metodologia MIAMOD/PIAMOD è implementata in un software *ad hoc* sviluppato in collaborazione con NCI/NIH e distribuito gratuitamente via web. Nel 2013, nel quadro del progetto CCM "I Tumori in Italia: il portale dell'epidemiologia oncologica per gli esperti e i cittadini" sono state aggiornate le funzionalità del *software* per ampliarne le modalità applicative e adeguare l'interfaccia grafica ai sistemi operativi correnti.
- Studi sulla salute di coorti di militari. Il Reparto ha completato lo studio epidemiologico finalizzato a valutare un possibile eccesso di mortalità delle coorti di militari impegnate nel teatro operativo dei Balcani.
- Studi di epidemiologia analitica.  
Questa area di ricerca, negli ultimi anni, si è articolata in due linee relative agli eventuali effetti cancerogeni dell'esposizione a bassi livelli di benzene e di campi elettromagnetici (a radiofrequenza (RF) e a frequenza estremamente bassa (ELF)). In particolare, sono state svolte le seguenti attività:
  - Direzione scientifica del contributo italiano al Progetto *Interphone* (nel periodo 2007-2011 sono stati pubblicati numerosi articoli incentrati sui metodi, sui risultati degli studi collaterali di valutazione dei bias di recall e di partecipazione, nonché sull'analisi del rischio di tumori intracranici – glioma, meningioma e neurinoma del nervo acustico – in relazione all'uso del telefono cellulare; nel 2012 e 2013 sono state avviate ulteriori analisi relative a potenziali fattori di rischio per i tumori cerebrali e i neurinomi dell'acustico, quali allergie, rumore intenso, radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico. Tali analisi sono attualmente in corso e i risultati verranno sottoposti per pubblicazione nel corso del 2014-15).
  - Direzione scientifica dello studio pilota su esposizione personale a benzene e leucemia infantile (l'articolo relativo a questo progetto è stato pubblicato nel 2013).

- Collaborazione ad altre analisi dello studio caso-controllo SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile (nel 2013 sono stati pubblicati i risultati delle analisi del rischio di leukemia infantile in relazione all'esposizione stimata del bambino ad inquinanti da traffico veicolare in prossimità dell'abitazione e in relazione all'esposizione dei genitori – in fase preconcezionale e in gravidanza – a solventi e altri agenti chimici).
- Direzione scientifica del progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fasc. 11US/4-Italia-Usa) – studio di fattibilità di un'indagine internazionale di coorte su bambini residenti in edifici nei quali sono collocati trasformatori elettrici MT/BT. Questa indagine verrà conclusa entro il 30-6-2014.
- Collaborazione al progetto COSMIC (Mortalità da tumori e altre cause in un'analisi combinata di 10 studi di coorte su piloti e altro personale di volo): l'articolo che descrive i risultati dello studio è stato accettato per Pubblicazione alla fine del 2013.
- Monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi ELF e RF: nel 2013 questa linea di attività ha dato luogo a diversi articoli pubblicati o accettati per la pubblicazione (una meta-analisi degli studi su tumori cerebrali e uso del cellulare; un articolo divulgativo sui problemi, contenuti e metodi di una comunicazione efficace e coerente con le evidenze scientifiche sui rischi da uso del telefono cellulare; un capitolo metodologico su confondimento, causalità inversa e fallacia ecologica nel contesto di un libro dedicato all'epidemiologia dei campi elettromagnetici).

## Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto segue diversi filoni di attività sintetizzabili come segue: i) Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari e ii) Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.

i) Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari: attività di ricerca eziologica e di valutazione del rischio nella popolazione italiana adulta, 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-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e nel nodo italiano del BBMRI.

### *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) 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 45.659 soggetti esaminati tra il 1983 e il 2012 è arricchita dalla banca di campioni biologici raccolti a partire dal 1987 (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine delle 24h). Questi dati permettono di: 1. stimare l'incidenza di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, angina pectoris, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, malattia renale cronica; 2. valutare il ruolo predittivo dei classici fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, familiarità per eventi cardiovascolari in età giovane) 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; 3. 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 (fibrinogenemia, microalbuminuria, trigliceridemia, filtrato glomerulare, emoglobina glicata, fattori infiammatori, funzionalità polmonare, esposizione a fumo passivo); 4. partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari; 5. stimare lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari e cronico-degenerative nella popolazione generale con profilo di rischio favorevole (basso rischio: persone esenti da malattie cardiovascolari e diabete, senza abitudine al fumo, con pressione arteriosa <120/80 mmHg, colesterolemia < 200mg/dL, indice di massa corporea <25kg/m<sup>2</sup>, senza l'ausilio di terapie farmacologiche specifiche), 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; 6. 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, aggiornare 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 medio e a lungo termine.

#### *Attività di sorveglianza*

Viene realizzata attraverso: 1. 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 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; 2. l'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, OEC/HES, trial clinici di prevenzione secondaria); 3. la conduzione di Health Examination Survey con l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione adulta italiana arruolati in tutte le regioni per la valutazione dello stato di salute, della distribuzione dei fattori di rischio, della prevalenza delle condizioni a rischio, delle malattie cronico degenerative, della disabilità, della capacità cognitiva, della percezione dello stato di salute; 4. con la collaborazione di altri reparti, che hanno esaminato campioni di popolazione adulta (Reparto di Salute delle popolazioni: IPREA, ILSA; Reparto di Epidemiologia clinica: CAMELIA; Reparto di Epidemiologia genetica: TWINS) e di altri gruppi di ricerca (Regione Molise, MOLISANI) lo studio dei trend temporali dello stato di salute della popolazione adulta italiana con particolare riferimento allo svantaggio socio-economico e relative conseguenze sullo stato di salute; 5. la valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria attraverso la raccolta di indicatori obiettivi per valutare alcune abitudini e stili di vita (escrezione del sodio e del potassio nelle urine delle 24 ore, abitudine al fumo, cotinemia, monossido di carbonio, nutrienti); 6. la sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria stimato nella popolazione generale attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe da parte dei medici di medicina generale, specialisti (cardiologi, medici del lavoro, diabetologi), centri trasfusionali (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare) e farmacisti; 7. la stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del Paese; 8. la collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella Health Interview Survey (HIS) attraverso i dati raccolti nella OEC/HES; 9. la collaborazione con lo studio PASSI per la completezza di informazioni autoriportate nell'ambito delle patologie cardiovascolari, dei fattori di rischio e degli stili di vita; 10. la 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 la raccolta di dati clinici; l'addestramento di personale medico e paramedico coinvolto in 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; la responsabilità del piano nazionale di formazione dei medici di medicina generale per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale nella pratica clinica; l'organizzazione di corsi per trasfusionisti, associazioni dei donatori di sangue, medici del lavoro e farmacisti sull'uso e applicazione della carta del rischio; l'organizzazione di corsi a livello nazionale e internazionale (EURO-MED) per operatori dei registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, comprendenti la 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 secondo le raccomandazioni del progetto EUROCISS; l'organizzazione di corsi per la prevenzione secondaria dell'ictus. Il piano nazionale di formazione dei 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 comunitario e individuale. I piani di formazione sono supportati da testi specificamente prodotti e scaricabili dal sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

### *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 e coordina il Progetto MENO SALE PIÙ SALUTE per la riduzione del sale aggiunto nella alimentazione; per quest'ultimo programma valuta la eliminazione del sodio, del potassio e dello iodio nelle urine delle 24 ore nelle persone esaminate e partecipa alla realizzazione dell'intervento di prevenzione comunitaria finalizzato alla riduzione del consumo di sale e al suo monitoraggio a livello di popolazione per creare le basi per una strategia nazionale.

### *Attività internazionale*

A livello 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, EHES, PARENT), alla 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 alla valutazione dell'impatto sulla mortalità coronarica di scenari futuri in relazione a diverse opzioni di politica sanitaria (IMPACT-EURO HEART II); nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM, BIOMARCARE e FINE partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; nell'ambito del progetto *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) del *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge*, partecipa a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi (colesterolo totale,

HDL, trigliceridemia, LDL), dei fattori della infiammazione, del fibrinogeno, della glicemia a digiuno, del BMI, del sovrappeso e obesità nello sviluppo delle malattie cardiocerebrovascolari e della mortalità totale e specifica per causa; partecipa al Progetto *The Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Project*, della *School of Public Health, Imperial College* di Londra per lo studio della distribuzione dei fattori di rischio nel mondo, fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; partecipa alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità. Fa parte della *Joint Action per la European Health Examination Survey* italiana attraverso l'esame e la raccolta di dati e campioni biologici per la realizzazione di un sistema di sorveglianza europeo. Coordina lo studio sul ruolo della glicemia, della 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:

- creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari;
- coordinamento dello Studio OBSERVANT, svolto in collaborazione con Ministero della Salute, AGENAS, Regioni, FIC, SICCH, SICI-GISE e ITACTA nei Laboratori di Emodinamica e nella Cardiocirurgie distribuite sull'intero territorio nazionale. Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia di procedure (AVR, TAVI e terapia medica) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa e alla produzione di uno score di rischio pre-intervento specifico per la popolazione affetta da questa patologia. - 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 SASS ad alto rischio pre-operatorio. Il progetto è nato come spin off del più ampio Progetto OBSERVANT ed è finanziato dal Ministero della Salute in quanto vincitore del Bando di Ricerca Finalizzata "C 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 E. Romagna, per la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR.
- collaborazione con la Società Scientifica GICR-IACPR per studi di valutazione della gestione di pazienti dopo ricovero per evento acuto cardiovascolare.
- 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.
- coordinamento di un studio di valutazione degli esiti a lungo termine (10 anni) dopo intervento di BYPASS aortocoronarico isolato.
- collaborazione con il Reparto "Epidemiologia dei Tumori" per la realizzazione del progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravvissuti per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale".
- avvio della collaborazione con il Dipartimento di scienze cardiologiche e con il Dipartimento di scienze neurologiche dell'Università La Sapienza di Roma per valutare la fattibilità di uno studio osservazionale sull'appropriatezza del trattamento del Forame Ovale Pervio.

*Competenze sviluppate*

Esperienza specifica nella epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari attraverso la sorveglianza, la valutazione del rischio, lo studio dei *trend* delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, la 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, del follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, per la raccolta della mortalità specifica per causa e degli eventi non fatali, coronarici e cerebrovascolari, per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale quali la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, la codifica dei certificati di morte, la revisione delle cartelle cliniche; esperienze specifiche sono state sviluppate nella progettazione, conduzione, formazione del personale e controlli di qualità per la *Health Examination Survey*, incluse le problematiche relative al consenso del follow-up longitudinale e alla 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) e nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella validazione, nella costruzione di banche dati, nei relativi controlli di qualità, nella elaborazione e analisi di dati, in particolare nello sviluppo di modelli di predizione del rischio coronarico e cerebrovascolare e di valutazione degli andamenti temporali di incidenza e prevalenza; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale, dei trasfuzionisti, dei medici del lavoro e dei farmacisti per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare, per la prevenzione secondaria dell'ictus e sulla epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, sulla 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 cardiovascolari.

*Attività in corso*

- 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), degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcol, consumo di sodio e potassio, abitudine al fumo, esposizione a fumo

- passivo), delle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale) delle malattie cardiovascolari 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 la validazione di misure della *Health Interview Survey* condotta dall'ISTAT attraverso i dati della OEC/HES;
  - sorveglianza dell'uso e applicazione degli strumenti di 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;
  - 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 e di altre patologie cronico degenerative;
  - studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo di malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
  - aggiornamento della carta del rischio e del software di calcolo del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità, glicemia a digiuno, filtrato glomerulare);
  - partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari;
  - partecipazione a metanalisi realizzate a livello europeo 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;
  - studio della distribuzione dei fattori di rischio e della prevalenza delle condizioni a rischio nei diversi Paesi, stima del *global burden of metabolic risk factors of chronic diseases*;
  - realizzazione del piano di formazione dei MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione dei MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus;
  - costruzione di data base degli studi longitudinali condotti in altri reparti del CNESPS e nella Regione Molise per l'analisi dei dati relativa alla valutazione del trend temporale dello stato di salute con particolare riguardo allo svantaggio socio-economico e relativi effetti sullo stato di salute;
  - mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici;
  - 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); chiusura follow-up tramite contatto diretto con i centri partecipanti;
  - 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;
  - 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’uiliizzo epidemiologico degli archivi sanitari elettronici correnti e sull’uso dei *package* statistici;
- avvio delle attività relative al progetto “TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients” vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009;
- analisi della letteratura esistente per avvio di uno studio di fattibilità sulla valutazione di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del FOP;
- stesura di articoli scientifici su esiti a breve termine dopo intervento di BYPASS isolato in specifiche sottopopolazioni;
- acquisizione e centralizzazione delle SDO corredate di informazione sullo stato in vita proveniente da Anagrafe tributaria e procedure di linkage con registri clinici di patologia.

#### *Principali risultati/ricadute*

- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- carta del rischio e software di calcolo del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto, basata su indicatori fisiologici, biochimici e sugli stili di vita;
- stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del profilo di rischio favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso il miglioramento degli stili di vita, identificati attraverso studi longitudinali di popolazione generale;
- sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione europea attraverso gli studi longitudinali di popolazione generale condotti nell’area mediterranea;
- manuale di formazione per i MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare;
- manuale di formazione dei MMG su prevenzione delle complicanze dell’ictus;
- programma *cuore.exe* per la valutazione e archiviazione dei dati sul rischio cardiocerebrovascolare da raccogliere nella pratica clinica (disponibile sul sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) e scaricabile gratuitamente) con la possibilità di integrazione nei principali software di gestione di cartella clinica della medicina generale;
- Osservatorio del Rischio Cardiovascolare attraverso il sito <http://cuore-iss.cineca.it> per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso i MMG;
- 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 nazionale sui fattori di rischio e sulle condizioni a rischio attraverso l’esame diretto di campioni di popolazione e di informazioni derivate dall’appaiamento di dati provenienti da fonti routinarie validate nell’ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta;
- software per l’appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, per l’applicazione dei valori predittivi positivi e per il calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari per l’utilizzo a livello nazionale e internazionale (versione in italiano e in inglese);
- manuale delle operazioni per la conduzione di HES, realizzato in collaborazione con gli altri Paesi dell’Unione Europea (in italiano e in inglese, disponibile sul sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it));
- materiali di divulgazione (opuscoli e video) per la prevenzione primaria attraverso gli stili di vita;

- disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica [www.iss.it/biobankcnesps](http://www.iss.it/biobankcnesps);
- software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici;
- pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali;
- modelli di *risk/propensity adjustment*, specifici per indicatori di esito considerati;
- 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 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.

## 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, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN.

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

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

### *Competenze sviluppate*

- *Epidemiologia*. Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza*. Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via Web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa ed emergenze sanitarie.
- *Promozione della salute*. Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

*Attività e progetti nazionali*

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
  - legionellosi;
  - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
  - rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
  - morbillo e rosolia post natale;
  - 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 del network di laboratori di microbiologia per la rilevazione e monitoraggio della resistenza agli antibiotici (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 forme gravi e complicate, dei decessi e delle ospedalizzazioni;
  - valutazione del numero di accessi al Pronto Soccorso e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorsi distribuiti sul territorio nazionale.
  - integrazione con nuove modalità di sorveglianza basata su cittadini che volontariamente inviano informazioni sullo stato di salute via web (InfluWeb).
- Sperimentazione di un sistema di sorveglianza sindromica basata sugli accessi ai Pronto Soccorso.
- Coordinamento di un 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. per legionellosi, epatite A).
- Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) che produce informazioni tempestive su rischi infettivi per la sanità pubblica con una nuova componente attiva di screening sistematico di notizie, attinte da media, e una componente passiva basata sui sistemi esistenti di sorveglianza speciale e sindromica.
- 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 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.
- Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e valutazione delle diverse misure di controllo adottabili.
- 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 (Studio SVEVAYOUNG).
- 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.
- Conduzione di uno studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e di uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae*.
- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazioni italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.

#### *Attività e progetti internazionali*

- Invio dei dati nazionali di sorveglianza al The European Surveillance System (TESSy) e partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC e revisione del Rapporto Annuale Epidemiologico.
- 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 plus).
- Coordinamento della rete di esperti in vaccinologia in 29 Paesi Europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini (progetto europeo VENICE 2).
- Costruzione di un modello di raccolta dati di coperture vaccinali nazionali a livello Europeo (progetto europeo EVACO).
- Partecipazione ad un progetto 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 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 Fluresp).
- Partecipazione ad un progetto 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).
- Realizzazione di uno studio sulla salute dei migranti per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti (Progetto EURO MoMiH).
- Partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *Global Health Security 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 (Chimiche, Biologiche e Radio-Nucleari, CBRN) attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta rapida.
- Partecipazione ad un consorzio europeo per la facilitazione dell'applicazione della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio CELESTE).

#### *Attività di formazione*

- Corsi Docenze in 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 Regioni, dalle ASL, dalle Università e dall'ECDC.
- 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:

- 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 il Ministero della Salute, 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 della Commissione Europea e delle Nazioni Unite;
- contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del "Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a del CNESPS Epicentro" (<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 gestisce la banca biologica del Progetto Piccolipiù, sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati, che conserva campioni di materiale biologico ottenuti da 3000 coppie di mamme-neonati.

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 di Farmacoepidemiologia è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione per produrre conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci e informazioni che possano essere utilizzate anche a sostegno dei processi decisionali in Sanità pubblica.

Il Reparto ha acquisito, grazie alla sua attività pluriennale, competenze specifiche relative alla definizione del rapporto beneficio-rischio dei farmaci attraverso l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati, lo sviluppo di modelli di analisi, lo sviluppo e il coordinamento di 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, il Ministero della Salute e gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio.

A partire dal 1990 il Reparto organizza, presso l'ISS, corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori del Servizio sanitario nazionale; dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci, convegno divenuto, nel corso degli anni, punto di riferimento nazionale per tutti gli esperti del settore.

Accanto agli studi di farmacoepidemiologia e, a volte, a partire da studi su particolari categorie di farmaci come ad esempio il Progetto CRONOS sui farmaci per la demenza di Alzheimer, è stata sviluppata una serie di attività relative alla definizione di modelli innovativi per l'assistenza alle persone con patologie croniche.

Il personale è coinvolto come docente in corsi aziendali, master e corsi di laurea ed è responsabile di tirocini e tesi di laurea su temi rilevanti di salute pubblica.

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

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci e farmacovigilanza

- Uso dei farmaci nella popolazione italiana

Il Reparto ha ideato e promosso, in collaborazione con AIFA, l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). L'OsMed, istituito nel 1999, ha reso disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, in termini di volume e tipologia. Nel 2013 è stata sviluppata un'applicazione (VideoF@r), disponibile su [epicentro.iss.it/farmaci/videofar/](http://epicentro.iss.it/farmaci/videofar/), che consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia. Nella logica della condivisione e dell'Open Data, questi dati devono, infatti, poter essere utilizzati per tutti gli approfondimenti che, attraverso un migliore inquadramento del fenomeno prescrittivo, possono promuovere iniziative di informazione e di audit per migliorare l'appropriatezza dell'uso dei farmaci. VideoFar consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia, nel periodo 2000-2011. Il sistema offre la possibilità di analizzare i volumi di diverse classi di farmaci nel tempo e per contesto regionale, consentendo di avere una visione rapida delle dinamiche prescrittive nell'arco di oltre un decennio. VideoF@r offre la possibilità di analizzare:

- i dati di consumo dei farmaci relativi a una o più Regioni, espressi come DDD/1000 abitanti die per gli anni 2000-2011. I dati, in forma tabellare possono essere scaricati in un foglio Excel e sono quindi disponibili per ulteriori approfondimenti;
  - gli andamenti temporali per macroarea (Nord, Centro, Sud e Isole), espressi come numeri indice;
  - la distribuzione geografica attraverso un “cartogramma”. Questo consente di rappresentare, in riferimento a un anno di interesse, la distribuzione in quartili di DDD/1000 abitanti die delle Regioni per uno specifico gruppo/sottogruppo terapeutico. Il cartogramma è direttamente esportabile come immagine.
- Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in Umbria

Nel rapporto viene fornito il quadro della prescrizione farmaceutica territoriale e dell'erogazione di farmaci da parte delle strutture dell'SSN dell'Umbria nel corso dell'anno 2011. Le analisi contenute nel rapporto consentono di inquadrare la prescrizione farmaceutica sia in ambito territoriale sia ospedaliero, ponendo particolare attenzione all'analisi della variabilità temporale e geografica. L'intento è quello di fornire agli operatori sanitari che si occupano di farmaci le informazioni relative al consumo dei farmaci nella popolazione. Il principale utilizzo del Rapporto è all'interno delle attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva condotte a livello regionale, di ASL e di distretto. A partire dall'analisi della variabilità, e dalle discrepanze fra caratteristiche della prescrizione osservata e livelli attesi in base alla frequenza delle patologie, dovrebbero essere individuate le aree di potenziale miglioramento per avviare interventi di formazione e informazione.

Il Rapporto è suddiviso in tre sezioni principali. La prima è dedicata alla presentazione della qualità e completezza dei dati di prescrizione, delle metodologie utilizzate nelle analisi, e a illustrare i principali provvedimenti regolatori adottati a livello regionale. La seconda sezione approfondisce le principali caratteristiche della prescrizione in Umbria, in termini di spesa, quantità prescritte e caratteristiche degli utilizzatori, sia a livello aggregato, che per categoria terapeutica e per principio attivo. Viene anche descritta l'erogazione dei farmaci in distribuzione diretta, per conto e in ospedale. Inoltre è approfondito il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica e di quella anziana. Nella terza sezione sono presentati gli approfondimenti per le 15 principali categorie terapeutiche.

- La prescrizione farmaceutica nella popolazione immigrata

Oltre che attraverso indagini ad hoc, molte informazioni sullo stato di salute della popolazione immigrata possono derivare da analisi condotte utilizzando i sistemi informativi sanitari correnti, come ad esempio le schede di dimissione ospedaliera, i certificati di assistenza al parto e i sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche SSN. Finora, tuttavia, si sa relativamente poco dei modelli d'uso dei farmaci nella popolazione immigrata, in termini di accesso a cure efficaci, di variabilità fra le diverse aree geografiche dell'Italia e fra popolazioni immigrate identificate sulla base del Paese di provenienza.

Attraverso la collaborazione di diverse società scientifiche (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Società Italiana di Medicina delle Migrazioni, Cineca, Consorzio Mario Negri Sud e ISS) è stato pubblicato nel 2013 il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci nella popolazione immigrata (Andretta *et al.* Farmaci e immigrati. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica in un paese multietnico. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2013). Il volume è stato presentato in ISS il 4 marzo 2013.

I principali risultati del rapporto indicano che l'SSN garantisce un buon accesso all'uso dei farmaci: i cittadini immigrati regolarmente residenti in Italia hanno livelli di prescrizioni simili a quelli della popolazione italiana. In particolare, sono molto limitate le differenze d'uso fra bambini nati in Italia da genitori immigrati o da italiani. La spesa farmaceutica a carico dell'SSN è molto contenuta (circa 70 euro pro capite), anche per la giovane età dei cittadini immigrati: questi ultimi rappresentavano nel 2011 il 7,5% dei residenti in Italia ma consumavano solo il 2,6% della spesa (330 milioni su circa 13 miliardi di spesa farmaceutica territoriale lorda dell'SSN nel 2011). Si osservano tuttavia differenze nell'uso di farmaci fra le diverse popolazioni straniere, come pure fra le diverse aree geografiche italiane. La variabilità osservata può rappresentare bisogni non adeguatamente coperti oppure essere il tracciante di una diversa prevalenza di patologia fra popolazioni. La conoscenza sull'uso dei farmaci negli immigrati residenti nella regione Umbria può fornire le basi per interventi mirati a livello regionale e di ASL. Continuare lo studio dell'uso dei farmaci nella popolazione immigrata consentirà di valutare l'evoluzione nel tempo e di verificare l'esito di interventi attuati in questa popolazione.

- Sostituzione tra farmaci equivalenti nella terapia antidiabetica

La possibilità, prevista dalla legge, che consente al farmacista di sostituire un medicinale equivalente con un altro, è una pratica introdotta al fine di agevolare l'utilizzo dei medicinali generici. Una conseguenza è che il paziente in trattamento cronico riceve generici di ditte produttrici diverse nel corso della terapia, con il rischio, soprattutto nella popolazione anziana che assume giornalmente numerosi farmaci, di una riduzione dell'aderenza alla terapia e della possibilità di errori nella somministrazione.

Allo scopo di valutare quanto incida il fenomeno del cambiamento di marchio nella terapia antidiabetica, e di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l'aderenza, è stato condotto uno studio descrittivo nella popolazione con più di 65 anni residente nella Regione Umbria.

Sono stati identificati 15.964 pazienti (14,4% della popolazione anziana) trattati con farmaci antidiabetici, il 58% dei quali ha ricevuto almeno un farmaco generico. Un paziente su quattro ha avuto una sola sostituzione, il 15,7% più di una e il 61% non ha mai sostituito il farmaco. La probabilità di ricevere più sostituzioni è correlata al numero di prescrizioni raggiungendo il 26% tra coloro che hanno ricevuto in un anno più di 11 prescrizioni.

- Uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat

Le evidenze disponibili negli ultimi anni hanno fatto nascere dei dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio nella formulazione Respimat (rispetto alla formulazione Handihaler) indicato nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). È quindi necessario approfondire le caratteristiche sia dei pazienti che iniziano la terapia con una delle due formulazioni, sia di coloro che sono in trattamento con tiotropio Handihaler e che poi cambiano formulazione. In particolare, non esistono dati sui determinanti dello "switch", ovvero quali fattori prognostici possono determinare una maggiore probabilità di passare da Handihaler a Respimat. Infine, non esistono dati italiani sulla prevalenza d'uso delle due formulazioni di tiotropio. Per rispondere ai quesiti aperti è stato condotto uno studio di farmacoutilizzazione nella regione Umbria nel periodo 1.1.2011-31.12.2012, con l'obiettivo di descrivere l'uso di tiotropio nelle due formulazioni nei soggetti adulti e anziani e identificare le caratteristiche demografiche, la gravità della patologia respiratoria e le comorbidità della popolazione in trattamento. Nel periodo in studio

sono stati identificati 4.390 soggetti che iniziano il trattamento con una delle due formulazioni di tiotropio; di questi, la maggior parte (79,5%) inizia la terapia con la formulazione Handihaler. Gli utilizzatori incidenti per una delle due formulazioni di tiotropio presentano caratteristiche demografiche e anamnestiche molto simili. L'età media è elevata ed è paragonabile tra i due gruppi: 74 anni negli utilizzatori incidenti di Handihaler e 73 anni in quelli di Respimat. Anche la distribuzione per fascia d'età è abbastanza simile, ma con un maggior numero di utilizzatori di Handihaler nella fascia d'età  $\geq 75$  anni rispetto al Respimat (52,5% Handihaler vs 47,4% Respimat). La distribuzione per sesso evidenzia che il tiotropio è maggiormente utilizzato da soggetti maschi (56,6% Handihaler vs 57,0% Respimat). Inoltre, nello studio emerge una differenza tra la popolazione trattata nella pratica clinica e quella inclusa negli studi registrativi. I risultati di questo lavoro possono contribuire a spiegare le differenze osservate in termini di esito fra gli studi clinici rispetto a quelli osservazionali.

- Uso dei farmaci e allattamento

Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente di informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. La preparazione tecnico-scientifica dei professionisti sanitari su questo tema è carente, come dimostrano i dati provenienti dai Centri di Informazione sul Farmaco. L'inappropriatezza d'uso dei farmaci e di gestione dell'allattamento porta alla sospensione o interruzione ingiustificata dell'allattamento, a un trattamento farmacologico inadeguato, sub ottimale o alla rinuncia del trattamento da parte delle madri, che spesso preferiscono ricorrere all'automedicazione con prodotti ritenuti "naturali", percepiti come meno dannosi per il bambino. È stato realizzato uno studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza, delle madri di bambini 0-6 mesi in 2 ospedali e un centro vaccinale (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata). Nell'ambito della formazione sull'uso dei farmaci, gestione dell'allattamento e farmacovigilanza (FARFALLA), in collaborazione con l'Ordine dei Farmacisti di Roma sono stati realizzati una serie di incontri di formazione destinati ai farmacisti della provincia di Roma. È stata inoltre progettata e realizzata, nell'ambito del programma Guadagnare Salute, una Formazione a Distanza ECM sull'allattamento al seno, incluso l'uso dei farmaci, farmacovigilanza e fitosorveglianza. Tale formazione, tuttora in corso, ha coinvolto oltre 6000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese.

- Studio descrittivo multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali

È stato avviato uno studio multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali, in particolare sulle prescrizioni di farmaci, integratori, sostituti del latte materno e sulle informazioni rilasciate ai neogenitori (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata).

- Sorveglianza post-marketing dei vaccini

È stata condotta un'analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini che ha portato alla stesura e pubblicazione, in collaborazione con l'AIFA, di due rapporti relativi agli anni 2011 e 2012. Le analisi hanno riguardato 3.478 (anno 2011) e 2.638 (anno 2012) segnalazioni a vaccini registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

- La farmacovigilanza nella Regione Lazio

Sono proseguite tutte le attività, iniziate nel 2009, di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza. In particolare nel 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- appoggio alla Comunità di Pratica per il sistema di farmacovigilanza della Regione Lazio con attività di management delle aree online, incontri di formazione in presenza, supporto alle azioni formative locali, studio di conoscenza, atteggiamento e pratica su diversi target di professionisti;
  - studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sulla farmacovigilanza destinato a MMG e altri operatori non medici (infermieri, ostetriche) (circa 1000 somministrazioni);
  - studio sui determinanti della sotto segnalazione di reazioni avverse da parte degli infermieri (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata);
  - studio di conoscenza, atteggiamento e pratica (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza, delle madri di bambini 0-6 mesi (2 ospedali, ASL RMA) (progetto dottorale in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata);
  - supporto al progetto multi regionale sulla segnalazione di ADR da parte dei cittadini;
  - supporto alla progettazione e realizzazione del Servizio di Informazione e Documentazione sul Farmaco (SIDF) della Regione Lazio;
  - progettazione e realizzazione dello spazio web per la gestione dei processi di imputabilità della Regione Lazio (Regionale e Interregionale) del gruppo Gruppo di Lavoro per l'Analisi dei Segnali e la Sicurezza dei farmaci (GLASS).
- Studi epidemiologici
- Studio caso-controllo e self-controlled-case-series sulla associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré.  
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]). Diversi studi hanno, infatti, mostrato un aumento del rischio successivo (entro 42 giorni) alla vaccinazione anti-influenzale che varia da 7 (campagna vaccinale del 1976) fino a circa 1,5 (campagna vaccinale del 1992-1994). Lo studio è stato condotto per due campagne vaccinali (2010-2011 e 2011-2012) in sette Regioni Italiane. Nei due anni sono stati complessivamente identificati 614 casi incidenti di GBS segnalati da 121 centri clinici neurologici. Per tutti questi casi sono state raccolte le informazioni di natura clinica e, tramite intervista, le informazioni relative a esposizioni precedenti l'insorgenza dei sintomi di GBS che possono essere considerate fattori di rischio per la sindrome (inclusa la vaccinazione). L'analisi dei dati relativi al periodo 1° ottobre 2010 – 30 settembre 2011, integrati con le informazioni derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) nelle Regioni partecipanti, hanno consentito di stimare l'incidenza annuale di GBS che è risultata essere pari a 1,84 per 100.000 (IC95%: 1,65-2,03). L'incidenza massima si ha nella fascia di età 65-79 anni (3,33 per 100.000) ed ha un chiaro andamento stagionale con un picco nel mese di febbraio (0,31 per 100,000). È stata condotta l'analisi della possibile associazione tra GBS e vaccinazione influenzale considerando come periodo di riferimento nei due anni di studio il periodo 1° ottobre – 15 maggio di ciascuna delle due campagne vaccinali. L'analisi è stata condotta con due tipologie di studio: caso-controllo matched e *Self Controlled Case Series* (SCCS). I risultati mostrano una associazione tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza di GBS. Questa associazione si conferma

sia per la campagna vaccinale 2010-2011 (analisi caso-controllo: OR=3,8; SCCS: RR=2,1) sia per la campagna 2011-2012 (SCCS: RR=1,8), sia infine analizzando cumulativamente i casi identificati nei due anni di studio (SCCS: RR=2,0). Il rischio relativo mostra inoltre un andamento crescente restringendo le finestre temporali di rischio da 42 giorni a 28 giorni e a 14 giorni rafforzando l'ipotesi di una relazione causale tra vaccinazione antinfluenzale e insorgenza della GBS. Sulla base di questi risultati il rischio attribuibile può essere stimato in circa 3 casi per 1 milione di vaccinati.

- Studio Apache. Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso.

È uno studio prospettico multicentrico, con una valutazione effettuata pre- post attuazione di un programma di intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio 3 Ospedali pediatrici che effettuano un elevato volume annuale di interventi chirurgici, situati nel nord (Ospedale dei Bambini di Brescia), centro (IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma) e sud Italia (Ospedale Santobono, Napoli). La gestione e analisi dei dati è svolta dal Reparto di Farmacoepidemiologia dell'ISS.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle linee guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica, per quanto riguarda indicatori di processo (qualità della somministrazione degli antibiotici) e indicatori di esito (incidenza delle infezioni del sito chirurgico). L'indicatore primario dello studio è la proporzione di pazienti che riceve la profilassi, in accordo con le raccomandazioni. Gli indicatori secondari sono: i) la proporzione di pazienti che riceve la profilassi in accordo con le raccomandazioni e ha un'infezione del sito chirurgico; ii) la proporzione di pazienti che non riceve la profilassi in accordo con le raccomandazioni e ha un'infezione del sito chirurgico.

La frequenza e modalità d'uso della profilassi perioperatoria e l'eventuale insorgenza di infezioni della ferita chirurgica vengono rilevati per i pazienti che hanno effettuato interventi chirurgici in elezione. Lo studio prevede:

- la rilevazione, prima dell'attuazione del programma, della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e delle conoscenze, atteggiamenti e pratiche dei professionisti (indagine CAP);
- la rilevazione dei determinanti percepiti dell'appropriatezza e in appropriatezza prescrittiva, dal punto di vista degli operatori (mediante focus group secondo la metodologia della ricerca-azione);
- la formazione sulle raccomandazioni delle LINEE GUIDA SIGN;
- audit locali sull'implementazione delle raccomandazioni;
- formazione sul campo sui temi identificati come prioritari durante gli audit.

Al termine del periodo necessario per l'attuazione del programma, verrà condotta una rilevazione post della frequenza e modalità di utilizzo della profilassi antibiotica e una seconda rilevazione CAP.

Durante il 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- Conclusione della rilevazione pre-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica (iniziata nel novembre 2012 e terminata nel marzo 2013). Sono state incluse nello studio in totale 901 procedure, 177 agli Spedali Civili (Brescia), 425 in OPBG (Roma) e 299 all'Ospedale Santobono (Napoli).

- Mixed-methods study (studio qualitativo con focus group + survey CAP) per misurare le conoscenze e gli atteggiamenti dei professionisti prima dell'avvio dell'intervento di promozione delle raccomandazioni. L'indagine CAP è stata svolta mediante un questionario autosomministrato che è stato inviato per mail a tutti i professionisti che avevano preso parte alle procedure incluse nella prima rilevazione dei dati.
- Controllo di qualità e l'analisi dei dati della rilevazione pre-intervento e dell'indagine CAP.
- Stesura delle raccomandazioni per la profilassi perioperatoria da parte di gruppi multidisciplinari e multiprofessionali individuati nei tre ospedali partecipanti. Ogni ospedale ha quindi elaborato dei protocolli interni basati su evidenze o verificato i protocolli già esistenti.
- Progettazione dell'intervento, che include un piano di comunicazione, di formazione e di valutazione.
- Elaborazione dei materiali a supporto dell'intervento di promozione delle raccomandazioni, che includeva sia i risultati della rilevazione pre-intervento che le indicazioni per il ricorso alla profilassi.
- Realizzazione dell'intervento, che ha previsto la conduzione di incontri a tre livelli successivi: 1) un incontro iniziale con le figure chiave di ogni ospedale (es. Responsabili medici e infermieristici di Dipartimento e UU.OO. selezionate, Infettivologi dei Comitati Controllo Infezioni); 2) incontri in ognuno degli ospedali, con i Responsabili medici e infermieristici di tutte le UU.OO coinvolte; 3) incontri in ogni U.O. con il personale medico e infermieristico.

- Studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. Studio ProChange

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicazione potenzialmente grave in chirurgia ortopedica maggiore. La terapia profilattica anticoagulante dopo artroplastica totale dell'anca o del ginocchio ha lo scopo di ridurre gli eventi tromboembolici e, conseguentemente, il loro impatto rilevante sulla mortalità, morbilità e sui costi associati. Recentemente sono stati autorizzati nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) i quali hanno mostrato un profilo beneficio-rischio simile al trattamento standard con enoxaparina. A differenza degli anticoagulanti standard, i nuovi anticoagulanti orali non richiedono un monitoraggio settimanale; inoltre, la somministrazione per via orale aumenta la compliance al trattamento rendendo questi farmaci un'opzione aggiuntiva potenzialmente rilevante. Tuttavia, sono limitate le informazioni sul profilo beneficio-rischio della profilassi nei pazienti a diversa complessità, osservati nella pratica clinica corrente, e i cui fattori di rischio rappresentano un criterio di esclusione nelle sperimentazioni cliniche. Inoltre non è noto come si modifica il rischio di eventi clinici tromboembolici ed emorragici in relazione ai principali fattori prognostici individuali. Gli obiettivi primari dello studio sono quelli di:

- confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche;
- paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali.

Gli obiettivi secondari consistono nello stimare l'associazione tra i principali fattori prognostici e gli eventi clinici di interesse e nel costituire una coorte di pazienti atta a valutare la sopravvivenza delle protesi a breve termine.

Lo Studio ProChange è uno studio di coorte multicentrico al quale partecipano 6 strutture pubbliche o private accreditate, operanti nella regione Lazio: Complesso

ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Casa di Cura San Feliciano, Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, Ospedale San Camillo, Ospedale Sant'Andrea. Verranno inclusi nella valutazione tutti i pazienti consecutivi con età  $\geq 18$  anni che eseguono interventi di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio, sia in elezione che in urgenza, in un periodo della durata di due anni. La mancata acquisizione preliminare del consenso informato del paziente, rappresenterà l'unico criterio di esclusione dallo studio. In ogni Centro clinico, la raccolta delle informazioni sarà svolta da personale appositamente addestrato mediante la somministrazione di un questionario, articolato in tre differenti parti, al paziente, o a un familiare, durante il ricovero.

Il programma di intervento sarà basato sulle seguenti azioni: a) identificazione dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio, attraverso consultazione del registro operatorio; b) richiesta ai pazienti del consenso informato; c) realizzazione delle interviste e compilazione della prima parte della scheda di rilevazione inerente le informazioni socio-demografiche, l'anamnesi patologica e farmacologica e i fattori di rischio relativi al periodo precedente il ricovero; c) compilazione della seconda parte della scheda di rilevazione con le informazioni, desunte dalla cartella clinica, sulla profilassi con anticoagulanti, sulle caratteristiche dell'intervento, sui fattori prognostici associati all'intervento e sugli esiti in studio; d) compilazione della terza parte della scheda di rilevazione con le informazioni sulla compliance al trattamento, sugli esiti, e su eventuali altre complicanze raccolte al follow-up a 30 e 90 giorni dall'intervento.

Gli esiti in studio sono rappresentati dagli eventi tromboembolici ed emorragici, clinicamente rilevanti, che si verificano nei 90 giorni successivi l'intervento di protesi. Gli esiti al follow-up saranno raccolti attraverso intervista telefonica o nel corso della visita medica di controllo (nei centri in cui prevista).

In accordo con gli obiettivi dello studio, la popolazione verrà distinta in base al tipo di anticoagulanti ricevuti e ai fattori prognostici indicati. Saranno quindi stimate le incidenze, ottenute rapportando il numero di eventi insorti nel periodo di studio alla popolazione (incidenza cumulativa) o al tempo persona (densità di incidenza) di pazienti sottoposti a interventi di protesi, sia nel complesso che per ciascuno dei fattori prognostici di interesse. Saranno condotte delle analisi multivariate (tramite modello logistico e analisi di Cox) per confrontare le incidenze tra i diversi gruppi di pazienti e per stimare i rischi relativi controllando per i seguenti gruppi di confondenti: caratteristiche socio-demografiche, fattori anamnestici, indicazione all'intervento, e fattori associati all'intervento.

Durante il 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- Organizzazione dello studio
- Richiesta parere CE
- Stesura delle schede di rilevazione dei dati e delle Procedure Operative Standard per la raccolta dati
- Messa a punto della piattaforma web per l'inserimento dati, accessibile tramite codici identificati e password
- Studio sulla sicurezza del vaccino pandemico anti-influenzale 2009 nelle donne in gravidanza

I vaccini pandemici per la prevenzione dell'influenza A-H1N1 sono stati approvati dalle agenzie regolatorie sulla base di procedure accelerate di valutazione. Sebbene stabilite in anticipo proprio per fare fronte rapidamente a una eventuale epidemia, queste procedure sono state oggetto di discussione in particolare relativamente al

profilo beneficio-rischio del vaccino in alcuni sottogruppi di popolazione, quali le donne in gravidanza, i bambini e i pazienti immunocompromessi. In Italia vi è stata una limitata adesione della popolazione alla campagna vaccinale mirata a prevenire la pandemia nella stagione invernale 2009-2010. In Lombardia sono state vaccinate circa 7.000 donne nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza: si tratta della più ampia popolazione mai inclusa a livello italiano in uno studio sugli esiti della vaccinazione in gravidanza.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare i rischi materni, fetali e neonatali associati con la somministrazione in gravidanza del vaccino pandemico adiuvato con MF-59. È stato condotto uno studio di coorte storica relativo a gravidanze singole nella popolazione della regione Lombardia nel periodo 1 ottobre 2009 – 30 settembre 2010. Sono state incluse tutte le donne residenti identificate attraverso i Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP). Lo stato vaccinale, gli esiti relativi alla gravidanza e alla nascita e le informazioni precedenti l'inizio della gravidanza sono state recuperate incrociando le banche dati regionali delle prescrizioni farmaceutiche, ambulatoriali, della vaccinazione pandemica, delle dimissioni ospedaliere e dei CeDAP.

Sono incluse nello studio 86.171 donne che hanno partorito nel periodo, delle quali 6.246 sono state vaccinate (57,9% nel terzo trimestre e 40,9% nel secondo). Non sono state osservate differenze in termini di parti naturali e di accessi alla terapia intensiva, mentre si è osservato nelle donne vaccinate un limitato aumento della prevalenza di diabete gestazionale (OR 1,3 IC 95% 1,2-1,6) e eclampsia (OR 1,2 IC 95% 1,0-1,4). Gli esiti fetali e neonatali sono risultati simili nelle vaccinate e non vaccinate. Un limitato incremento di malformazioni congenite, sebbene non statisticamente significativo, è stato osservato nelle coorte vaccinata (OR 1,1 IC 95% 0,99-1,3).

Lo studio non ha evidenziato importanti incrementi di rischio nelle donne che hanno ricevuto in gravidanza il vaccino pandemico adiuvato con MF-59. Tuttavia metanalisi degli studi pubblicati a livello internazionale potrebbero consentire di chiarire le stime su esiti più rari quali specifiche malformazioni congenite.

– 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 dal 2011 è stato esteso a 11 ospedali/dipartimenti pediatrici. Nel corso degli anni sono stati condotti vari approfondimenti che hanno permesso di mettere in evidenza e/o confermare segnali di reazioni avverse ad alcuni farmaci.

Utilizzando i dati raccolti nella sorveglianza nel corso del 2013 sono stati condotti tre specifici approfondimenti: la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale; la stima del rischio di sindrome di Stevens-Johnson a seguito della somministrazione di farmaci o vaccini e quella di complicazioni gastroduodenali in associazione all'uso di farmaci.

o Valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale

Lo studio sull'efficacia del vaccino antinfluenzale è relativo ai bambini di età compresa tra 6 mesi compiuti e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per una infezione delle vie respiratorie compatibile con una sindrome influenzale (ILI: influenza like illness), indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini. In considerazione della bassa prevalenza della vaccinazione nella popolazione pediatrica italiana sono stati analizzati congiuntamente i dati relativi alle stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013. I bambini con diagnosi di ILI sono stati sottoposti ad accertamento di laboratorio finalizzato a distinguere gli

episodi di ILI attribuibili ai ceppi virali contenuti nel vaccino (casi) rispetto agli altri (controlli).

Nel complesso sono stati inclusi 704 bambini dei quali 25 (3,5%) sono stati vaccinati; 262 bambini risultati positivi al test per l'accertamento virologico sono stati inclusi come casi, mentre i 442 risultati negativi sono stati considerati controlli. La stima dell'efficacia del vaccino nel ridurre la probabilità del ricovero per influenza è stata del 38% (IC 95% -52% a 75%).

Questo risultato anche se non statisticamente significativo supporta l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale stagionale in pediatria. Uno dei limiti principali dello studio deriva dalla bassa prevalenza di vaccinati nella popolazione pediatrica. Riteniamo di interesse i risultati dello studio per il suo possibile contributo a revisioni sistematiche o meta-analisi.

- Rischio di sindrome di Stevens-Johnson a seguito della somministrazione di farmaci e vaccini

La sindrome di Stevens-Johnson (SJS) è una delle più gravi malattie muco cutanee e la sua insorgenza è spesso attribuita all'uso dei farmaci. Obiettivo dello studio è stato quello di stimare, nella popolazione pediatrica, il rischio di SJS in associazione con farmaci e vaccini. Sono stati considerati "casi" tutti i bambini ospedalizzati per SJS. L'esposizione a farmaci e vaccini in questi soggetti è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per condizioni acute neurologiche (considerati come "controlli"). Nel periodo 1/11/1999-31/10/2012 sono stati ricoverati, nella rete degli ospedali partecipanti allo studio, 29 bambini con SJS e 1362 bambini con problemi neurologici (con esclusione delle crisi convulsive).

I bambini con SJS hanno fatto osservare una maggiore prevalenza d'uso di farmaci (79% rispetto a 58% nei controlli). Gli antiepilettici sono i farmaci maggiormente associati alla SJS (OR 26,8 IC 95% 8,4-86,0), importanti incrementi di rischio sono stati stimati anche per gli antibiotici (OR 3,3 IC 95% 1,5-72,0), i corticosteroidi (OR 4,2 IC 95% 1,8-9,9) e il paracetamolo (OR 3,2 IC 95% 1,5-6,9). Nessun incremento di rischio è stato invece stimato per i vaccini (OR 0,9 IC 95% 0,3-2,8).

Lo studio fornisce evidenze aggiuntive sul possibile ruolo causale dei farmaci nell'insorgenza della SJS. Il dato relativo ai vaccini offre un elemento ulteriore sulla sicurezza dei programmi di immunizzazione in pediatria.

- Rischio di complicazioni gastroduodenali in associazione all'uso di farmaci

Obiettivo dello studio è stato quello di stimare il rischio di complicanze gastroduodenali (GD) associate a farmaci. Sono stati inclusi i bambini ospedalizzati con lesioni GD confermate endoscopicamente o definite clinicamente dalla presenza di ematemesi o melena. L'esposizione a farmaci in questi soggetti (considerati come "casi") è stata confrontata con quella dei bambini ricoverati per condizioni acute neurologiche (considerati come "controlli"). Nel periodo 1999-2010 sono stati ricoverati, nella rete degli ospedali partecipanti allo studio, 486 bambini con lesioni GD e 1930 bambini con problemi neurologici.

L'uso dei farmaci nel periodo precedente il ricovero è risultato maggiore tra i casi (73% vs 54%;  $p < 0.001$ ). La frequenza di lesioni GD è risultata associata con l'uso di FANS (OR 2,9 IC 95% 2,1-4,0), di corticosteroidi orali (OR 2,9 IC 95% 1,7-4,8) e antibiotici (OR 2,3 IC 95% 1,8-3,1). Il paracetamolo con un OR di 2,0 (IC 95% 1,5-2,6) evidenzia un rischio inferiore rispetto a quello dell'ibuprofene (OR 3,7 IC 95% 2,3-5,9). I risultati dello studio mostrano che il rischio di lesioni gastroduodenali associato ai farmaci è limitato; va tuttavia verificata la reale necessità di tutte le prescrizioni. Per questo motivo i risultati degli studi epidemiologici possono

contribuire a promuovere l'appropriatezza d'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica.

- Sveva Young. Studio sulla valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica, stagione 2012-2013.

Ogni anno, la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica viene fortemente raccomandata nei bambini appartenenti a categorie di rischio ben definite. Tuttavia, nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale, l'utilizzo di vaccini anti-influenzali in età pediatrica non viene monitorato in modo sistematico per l'insorgenza di eventi avversi (es. febbre, convulsioni). Pertanto, a partire dal 2012, viene condotto uno studio di sorveglianza sulla reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali somministrati in età pediatrica durante la campagna vaccinale stagionale (Convenzione AIFA-ISS ratificata il 09/11/11 e prorogata in data 31/05/12).

Lo studio è stato coordinato dal Reparto di Farmacoepidemiologia in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive del CNESPS ed è stato condotto nel periodo novembre 2011 – maggio 2013 articolandosi in due fasi: la prima limitata ad uno studio pilota durante la stagione influenzale 2011-2012, la seconda con un coinvolgimento multicentrico più ampio durante la successiva stagione (2012-2013).

Durante il 2013 sono state condotte le seguenti attività:

- o controllo di qualità dei dati inseriti in piattaforma
- o analisi dei dati
- o stesura della relazione finale e scientifica

Hanno partecipato alla sorveglianza 27 ASL di 9 Regioni italiane. Sono stati inseriti nella piattaforma i dati relativi 957 bambini (44% femmine), che hanno ricevuto la prima dose di vaccino antinfluenzale tra il 21 ottobre 2012 e il 13 gennaio 2013. Il 23% del campione in studio ha ricevuto anche una seconda dose di vaccino; quindi, in totale sono state utilizzate 1.174 dosi di vaccino.

- Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale

La larga disponibilità dei prodotti di origine naturale, il cui uso coinvolge un numero sempre più ampio di consumatori, determina l'esigenza di un attento monitoraggio del loro livello di utilizzo nelle varie fasce di popolazione, per rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse. In mancanza di dati certi sui livelli di esposizione a questi prodotti nella popolazione generale, l'identificazione di possibili rischi passa necessariamente attraverso sistemi di "segnalazione spontanea", sufficientemente sensibili per mettere precocemente in evidenza possibili segnali di allarme. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:

- o integratori alimentari;
- o preparazioni galeniche a base di piante medicinali;
- o altri preparati a base di piante medicinali non inclusi nei punti precedenti e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.).

Le segnalazioni possono essere effettuate, tramite una scheda ad hoc, da chiunque osservi una sospetta reazione avversa associata con questi prodotti e inviate via fax al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS.

Sono valutate anche le segnalazioni di reazioni avverse osservate dopo assunzione di medicinali omeopatici disciplinati dalla normativa dei medicinali (DL.vo 219/2006). Tutte le segnalazioni sono raccolte in un unico database presso l'ISS, al quale sono affidate anche le funzioni di coordinamento. Tenendo conto della particolarità di

questi prodotti, per la valutazione dei casi gravi e per la individuazione dei segnali, è stato creato un Comitato scientifico, composto da esperti in farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia, omeopatia. Un Comitato di coordinamento, composto da esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS, AIFA, Ministero della Salute), svolge una attività di supporto per il Comitato scientifico.

Le segnalazioni sono registrate tramite una piattaforma informatica che permette la condivisione con le relative informazioni (schede tecniche dei prodotti, fotocopie delle etichette, anamnesi e follow-up clinico, ecc). Alla piattaforma possono accedere esclusivamente i componenti del Comitato di coordinamento e del Comitato scientifico con profili personalizzati. In caso di reazioni gravi viene effettuata, sulla base della documentazione disponibile, la valutazione dell'imputabilità (cioè del livello di plausibilità dell'associazione causale tra assunzione del prodotto e insorgenza della reazione avversa) e viene fornito un feedback al segnalatore. Eventuali esami tossicologici di prodotti e preparazioni galeniche o "casalinghe" sono predisposti dall'ISS, e affidati ai ricercatori del Dipartimento di Salute Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare o del Dipartimento del Farmaco del medesimo Istituto, a seconda dei problemi da affrontare. Tra le possibili problematiche è prevista anche la ricerca di eventuali contaminanti o di farmaci presenti nei prodotti.

Le 842 segnalazioni registrate nel database fino a dicembre 2013 hanno riguardato prevalentemente donne (65%), con una media di età molto inferiore (età media 44 anni) a quella che si registra per le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci. In oltre il 45% dei casi le segnalazioni si riferisce a eventi gravi. La maggior parte dei prodotti associati a sospette reazioni avverse sono risultati a base di piante officinali. Nel 10% delle segnalazioni era indicato un medicinale omeopatico (per lo più complesso) quale prodotto sospetto.

Per quanto riguarda i medicinali omeopatici questi sono risultati associati per lo più a reazioni di tipo allergico, talvolta anche gravi, soprattutto in bambini. Questo è spiegabile con la presenza sul mercato di omeopatici di tipo complesso contenenti numerosi principi attivi in dosi ponderali. Da non trascurare, inoltre, i rischi derivanti dalla presenza nei medicinali omeopatici di eccipienti e/o veicoli quali l'etanolo, in concentrazioni variabili dal 30 al 68% circa (es. la ripetuta somministrazione di gocce di un prodotto omeopatico diluito in alcool è risultato associato al ricovero di un bambino di 5 mesi per ipertransaminasemia).

Altre problematiche hanno riguardato i prodotti utilizzati per migliorare le performance fisiche nei frequentatori di palestre e negli sportivi. In collaborazione con il Sistema Nazionale AntiDoping (SNAD), sono stati acquisiti e analizzati in ISS alcuni prodotti riportati in segnalazioni di eventi per lo più gravi. In quasi tutti i prodotti analizzati sono state ritrovate o sostanze considerate dopanti e quindi non autorizzate negli integratori, o sostanze, per lo più eccitanti, in dosi superiori a quelle autorizzate. Oltre alle finalità di salute pubblica, il Sistema si è dimostrato funzionale anche quale fonte di informazioni utilizzabili per rispondere a quesiti specifici posti da altre Autorità regolatorie, sia nell'ambito dei farmaci che nell'ambito degli alimenti (HMPWP dell'EMA e Italian Focal Point dell'EFSA).

– Modelli assistenziali per la cronicità

- Sistema IGEA: un sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche

L'impatto globale delle malattie croniche, soprattutto malattie cardiovascolari, tumori, diabete e malattie respiratorie croniche è in continuo aumento e il forte effetto,

soprattutto sulle popolazioni povere e socialmente svantaggiate tende, inoltre, ad aumentare il divario fra Paesi e fra persone all'interno dello stesso Paese. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato in 35 milioni il numero totale delle morti dovute a malattie non trasmissibili nel 2005 e stima che tale numero possa aumentare del 17% nel periodo 2008-2018, ed ha posto la prevenzione e il controllo delle malattie croniche al centro del suo piano di azione 2008-2013. Uno degli obiettivi del Piano strategico della WHO è il rafforzamento dell'assistenza sanitaria per le persone con malattie croniche attraverso la definizione di standard e linee guida, basate su prove di efficacia, e un riorientamento dei sistemi sanitari per consentire di rispondere alle esigenze di una gestione efficace ed efficiente delle malattie croniche. Sempre la WHO nel World Health Report del 2008, sottolinea il focus sproporzionato sull'assistenza ospedaliera come una delle cause di inefficienza e diseguità dell'assistenza, e indica nell'integrazione e inclusività del sistema assistenziale, in particolare attraverso una riorganizzazione delle cure primarie, la via efficace ed efficiente per il miglioramento della qualità delle cure per le persone con malattie croniche. Queste persone, infatti, hanno bisogno anche di continuità di assistenza, follow-up sistematici più o meno intensi a seconda della gravità clinica, informazione e sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile.

Il Disease Management (DM) e il Chronic Care Model (CCM), e i principi di cui questi approcci sono portatori, sono ormai divenuti il quadro logico-concettuale di riferimento per chiunque lavori nel campo della gestione delle patologie croniche ed hanno rappresentato i cardini del progetto IGEA [[www.epicentro.iss.it/igea](http://www.epicentro.iss.it/igea)]. Avviato nel 2006 dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS, su mandato del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), il progetto IGEA ha realizzato iniziative e interventi orientati a favorire il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete e alla prevenzione delle complicanze del diabete, tramite l'adozione di un modello di gestione integrata della malattia.

In molte Regioni sono state o si stanno avviando attività relative ai percorsi di integrazione ospedale-territorio, relativi a patologie specifiche come il diabete e lo scompenso cardiaco o più in generale sulla cronicità, basati anche su modelli organizzativi emergenti nelle cure primarie, con fasi di attuazione diverse anche in relazione alle specificità delle realtà locali. Il progetto si propone di indagare il grado di esistenza e di sviluppo di modelli di gestione integrata ospedale-territorio e le caratteristiche fondanti delle esperienze che negli ultimi anni le Regioni hanno messo in opera su questo tema. L'analisi sistematica delle esperienze e delle attività correlate potrà fornire elementi di riflessione per adeguare le direttive d'indirizzo del settore e favorire lo sviluppo di modelli di servizi integrati, orientati alla maggiore efficienza, al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria.

Nel 2013 è stata condotta, in collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) la ricognizione esplorativa delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza per indagare il grado di esistenza e di sviluppo di modelli di gestione integrata ospedale-territorio e le caratteristiche fondanti delle esperienze che negli ultimi anni le Regioni hanno messo in opera su questo tema. La ricerca è stata effettuata sui siti istituzionali (nazionali e regionali), sui principali motori di ricerca, su banche dati bibliografiche (PubMed). In mancanza di informazioni specifiche sono state contattati direttamente gli specifici uffici regionali al fine di verificare l'eventuale presenza di progetti per la

gestione integrata delle patologie croniche di interesse. I risultati preliminari dell'indagine verranno presentati nel corso del Convegno IGEA che si terrà il 25 marzo del 2014.

- Qualità dell'assistenza per le persone con diabete

Poiché qualsiasi approccio teso a implementare un modello di gestione integrata, non può prescindere da informazioni sul quadro epidemiologico e da indicatori per la valutazione della qualità della salute e della assistenza alle persone con patologie croniche, fin dall'inizio delle attività del progetto IGEA, sono stati valorizzati secondo quest'ottica dati già disponibili nel CNESPS. Nello specifico, sono stati utilizzati i dati del sistema di Sorveglianza PASSI per la valutazione del profilo di salute della popolazione italiana con diabete, ed è stata utilizzata la banca dati dei ricoveri ospedalieri per la valutazione di alcuni indicatori di qualità dell'assistenza alle persone con diabete riconosciuti a livello internazionale. Nel 2013, sono stati condotti due studi sulle ospedalizzazioni per complicanze acute e complicanze croniche (amputazione degli arti inferiori) nella popolazione con diabete. Le ospedalizzazioni dovute alle complicanze acute (chetoacidosi, iperosmolarità, coma) dipendono dall'equilibrio tra somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti e livello di glicemia e potrebbero essere evitate con un'adeguata assistenza e formazione sia degli operatori sia delle persone con diabete. La frequenza di complicanze acute è considerata, pertanto, un indicatore di qualità di assistenza e può fornire elementi per valutare i servizi e l'assistenza forniti a livello territoriale. Tramite la banca dati delle dimissioni ospedaliere (SDO) del Ministero della Salute sono stati identificati tutti i ricoveri in regime ordinario nelle persone con età uguale o superiore a 18 anni, dimessi nel periodo 2001-2010 con diagnosi principale o secondaria di diabete con chetoacidosi, iperosmolarità, coma. Si è evidenziato un forte trend in diminuzione dei ricoveri: il tasso standardizzato si è ridotto da 52,7 a 32,1 per 100.000, con una notevole variabilità regionale (range 17,1-72,4 per 100.000), variabilità solo parzialmente spiegabile dalla differente prevalenza della patologia nelle aree geografiche. Tra le complicanze croniche, il "piede diabetico" è considerata una tra quelle a maggior impatto sia per il paziente sia per le organizzazioni sanitarie che se ne prendono cura. Colpisce in Europa circa il 3% di tutti i pazienti diabetici ed è la causa più frequente di amputazioni non traumatiche agli arti inferiori, per la sua prevalenza rappresenta, dal punto di vista sanitario, un problema molto rilevante in termini di costi sociali ed economici. Sia la prevalenza sia l'incidenza delle amputazioni variano da nazione a nazione in funzione dei diversi sistemi sanitari esistenti e della implementazione di approcci multidisciplinari di prevenzione, diagnosi e cura. L'obiettivo posto dalla WHO nel 1989, con la Saint Vincent Declaration, di riduzione del 50% delle amputazioni nelle persone con diabete è lontano dall'essere raggiunto. Sono state considerate le SDO, relativamente al periodo 2001-2010, per qualunque tipologia di ricovero (acuti, lungodegenza e riabilitazione). Sono stati selezionati i ricoveri con indicazione di diabete nella diagnosi principale o in una delle secondarie. Per le amputazioni, sono stati selezionati i ricoveri con indicazione di amputazione agli arti inferiori fra gli interventi principali o secondari. Nel periodo in studio, una media di 11.639 persone ogni anno sono state sottoposte a interventi di amputazione degli arti inferiori: il 58,6% aveva il diabete. Nel 2010, il tasso grezzo di amputazione era 20,4 per 100.000 abitanti: 247,2 per 100.000 persone con diabete, e 8,6 per quelle senza diabete. Avere il diabete è associato ad un maggior rischio di amputazione (Poisson: RR 10,9, IC 95% 9,4-12,8). Dal 2001 al 2010 si è osservata una progressiva riduzione delle amputazioni maggiori mentre è rimasto stabile il tasso relativo alle amputazioni

minori. Questo dato potrebbe essere attribuito ad un precoce trattamento delle ulcere e/o gangrene degli arti inferiori mirato alla prevenzione delle amputazioni maggiori.

- Progettazione di un percorso formativo a distanza (FAD) sui temi della cronicità  
È iniziata la progettazione di un percorso di formazione a distanza, in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS, secondo la metodologia del Problem Based Learning, dal titolo "Scenari di cronicità". L'obiettivo generale è di promuovere una cultura diffusa sui modelli integrati di gestione delle patologie croniche. Gli obiettivi specifici sono:

- o inquadrare la cronicità dal punto di vista epidemiologico, identificando le più significative ricadute sulla popolazione e sui sistemi sanitari.
  - o Descrivere i modelli generali del chronic care model e della gestione integrata e la loro applicazione alla patologia diabetica.
  - o Descrivere gli elementi fondanti di un PDTA integrato e le sue implicazioni sulla persona con diabete e sui professionisti della salute.
  - o Definire i limiti del modello di cura settoriale specialistico delle patologie croniche.
- L'attivazione della FAD è prevista nel corso del 2014.

- Progetto ALCOVE (ALzheimer COoperative Valuation in Europe)

Nel 2013 si è conclusa la joint action ALCOVE promossa da diversi paesi europei che ha visto 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 avuto l'incarico di coordinare il workpackage 4 del progetto, quello relativo agli aspetti epidemiologici. In particolare questo WP ha eseguito una revisione sistematica degli studi di prevalenza sulla demenza, una review sull'uso degli antipsicotici in diversi setting assistenziali, due survey, una sull'uso dei farmaci utilizzati nelle demenze e una sui servizi socio-sanitari dedicati all'assistenza dei pazienti affetti da demenza.

- Il percorso assistenziale delle persone affette da demenza

L'obiettivo del progetto, finanziato dal Ministero della Salute, che si inserisce nel contesto della Joint Action europea (ALCOVE) sulla demenza, è stato quello di documentare in Italia le migliori pratiche assistenziali rivolte ai pazienti con demenza e di sostenere le attività previste dal progetto europeo e precedentemente citate.

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 è stato fornito un contributo conoscitivo all'uso di coorti per la comprensione dell'invecchiamento patologico. In particolare è stato creato un data base comune a quattro coorti presenti nel CNESPS. I ricercatori di base hanno invece fornito un contributo nel settore della caratterizzazione dei meccanismi patogenetici, sia di tipo genetico sia biochimico, a confine tra l'invecchiamento fisiologico e quello patologico.

- Partecipazione al Piano Nazionale delle Linee Guida

Nel corso del 2013 è stata pubblicata la linea guida sulla diagnosi e trattamento nella malattia di Parkinson che ha visto la partecipazione nel gruppo di coordinamento di un componente di questo Reparto. La linea guida prodotto raccomandazioni sulla

diagnosi, trattamento farmacologico, riabilitazione, chirurgia e uso di cellule staminali.

– Altri progetti

- Laboratorio dei Sistemi di Babele

Il tema delle potenzialità derivanti dal processo di integrazione di fonti di dati correnti per progetti di sorveglianza sanitaria sta ricevendo una sempre maggiore attenzione, sia a livello nazionale sia a livello internazionale, mano a mano che gli strumenti a disposizione (sia informatici che concettuali) maturano. Questa situazione mette in luce la necessità che le diverse esperienze finora condotte a livello centrale, regionale e periferico siano rese comparabili, sviluppando una cultura che sia orientata alla costruzione di sistemi “intelligenti.” Il Laboratorio dei Sistemi di Babele è nato con l’idea di riunire in una sorta di laboratorio di idee, persone con una significativa esperienza su questi temi allo scopo di favorire il confronto delle esperienze in atto nelle varie regioni e a livello nazionale che spesso hanno origini e sviluppi indipendenti pur coinvolgendo spesso gli stessi soggetti. Le dimensioni che vengono affrontate sono quelle della qualità (in riferimento ai dati che alimentano questi sistemi), all’accessibilità che comporta una riflessione in merito all’architettura dei sistemi e agli aspetti dell’etica (non solo individuali ma anche di sistema) e alle modalità di utilizzo, vale a dire al complesso delle istruzioni-algoritmi al quale si ricorre per ottenere i risultati desiderati.

Nel 2013 è stato condotto il primo corso nazionale sull’uso epidemiologico dei dati sanitari correnti, con l’obiettivo generale di analizzare le componenti essenziali di sistemi integrati basati sull’utilizzo di archivi sanitari elettronici mettendone in evidenza gli aspetti critici di confrontabilità e dialogo (<http://www.epicentro.iss.it/babele/>).

- Alimentazione infantile

Studio qualitativo sull’alimentazione infantile nell’emergenza terremoto in Emilia.

Studio sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, sulle credenze e sulla pratica dei genitori nei confronti dell’alimentazione infantile, in collaborazione con l’IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (ISS è Unità Operativa).

Collaborazione ISS-UNICEF Italia e Collegio delle Ostetriche di Roma per la formazione dei valutatori e dei formatori sull’allattamento al seno.

- Partecipazione al progetto di avvio di una Rete Regionale per l’epidemiologia applicata e la salute di popolazione in Regione Calabria

Collaborazione e coordinamento didattico del Master in Epidemiologia Applicata e Salute di Popolazione in convenzione con l’Università degli Studi di Roma Tor Vergata e con la Regione Calabria.

## 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 epidemiologici.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

#### *Attività in corso*

Le attività in corso sono:

- Coordinamento del progetto “Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia” in 6 Regioni italiane.
- Coordinamento del progetto “*Near miss* ostetrici in Italia: l'emorragia grave del *post partum*” in collaborazione con 6 regioni italiane.
- Partecipazione all'International Obstetric Survey System (INOSS).
- Coordinamento del progetto “Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio” in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Lazio.
- Coordinamento del progetto “Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù”.
- Coordinamento del Sistema di sorveglianza “OKkio alla SALUTE” su sovrappeso e obesità nei bambini della scuola primaria e fattori di rischio associati
- Coordinamento e gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull'applicazione della Legge 194/1978.
- Partecipazione al progetto Europeo WHO “European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)”.
- Partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) “Promoting healthy eating and physical activity in local communities (HEPCOM)”.
- Realizzazione di indagini campionarie relative all'uso dell'acido folico in periodo periconcezionale, al fumo in gravidanza, all'allattamento al seno e all'uso della contraccezione nel *post-partum*.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito dal Ministro della Salute con decreto del 12.04.2011 nell'ambito delle “Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per 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) e in altri documenti ministeriali.

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.

Dal 2008 è stato implementato il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE che ha fornito per la prima volta in Italia dati, misurati con le stesse procedure da personale addestrato e per tutte le regioni italiane, su sovrappeso, obesità, abitudini alimentari e attività motoria dei bambini delle scuole primarie.

In generale le attività del Reparto hanno favorito a livello regionale e locale la riorganizzazione dei servizi dell'area materno-infantile e la diffusione di interventi per la promozione di stili di vita salutari.

Altre attività di servizio riguardano:

- formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia;
- formazione su modelli di promozione della salute;
- formazione a distanza accreditata ECM sulla prevenzione e gestione dell'emorragia del post-partum rivolta a medici ginecologi e anestesisti e ostetriche;
- formulazione di pareri da esperti sulla salute della donna, dei bambini e degli adolescenti;
- 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 ha svolto nel 2013, in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali, numerose attività di ricerca riguardanti le seguenti aree: alcol, invecchiamento, indicatori di salute e determinanti ambientali.

### *Alcol*

Il Reparto sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA-CNESPS) è riconosciuto dal 1998 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 sede ufficiale anche del WHO-CC (*WHO Collaborating Centre Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems*, <http://www.iss.it/chis/index.php?lang=1&id=115&tipo=19>) e svolge un ruolo di raccordo e di focal point sulle problematiche alcol-correlate a livello nazionale ed europeo-internazionale.

Tutte le attività realizzate fino ad oggi 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.

Nel corso del 2013 l'ONA tramite una ricerca qualificata e il confronto diretto e collaborativo con le istituzioni europee e internazionali ha continuato a realizzare iniziative di prevenzione e comunicazione capaci di influire in modo efficace sulla programmazione e le politiche socio-sanitarie nazionali e regionali da attuare per contrastare l'uso dannoso e rischioso di alcol.

Tutte le attività e i risultati scientifici conseguiti sono stati costantemente aggiornati e resi disponibili sul sito dell'Istituto e sul portale Epicentro (<http://www.epicentro.iss.it/alcol/>).

Nel 2013 l'ONA oltre a fornire expertise, competenze e contributi al Ministero della Salute, alle Regioni e alle ASL per iniziative di promozione della salute, ha preso parte a gruppi di lavoro di esperti e commissioni tecnico-scientifiche nazionali, tra cui la Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze, istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (DPR 309/1990), l'OCSE, la WHO e su nomina formale del Ministero della Salute il *Committee on National Alcohol Policies and Action (CNAPA)* della Commissione Europea (Dir. Gen. V. Luxembourg) e lo *European Alcohol and Health Forum in Bruxelles*.

Nel 2005 il Ministero della Salute ha conferito ufficialmente all'ONA la responsabilità di realizzare e diffondere iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate in attuazione della Legge quadro 125/2001 in materia di alcol e problemi alcol-correlati, in particolare come stabilito dall'art. 3: 'identificare e realizzare campagne sull'alcol

da attuare e diffondere negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme, ecc.’

Di seguito viene fornita una breve descrizione dei progetti nazionali in corso e di quelli a cui è stato dato l’avvio nel 2013.

- *Alcohol Prevention Day* (APD) – Realizzazione del convegno *Alcohol Prevention Day*, attraverso l’aggiornamento scientifico sulle tecniche connesse all’abuso di alcol, finalizzato ad informare i giovani sui rischi legati all’abuso di alcol (Ministero della Salute). Il 18 aprile si è svolta la XII edizione dell’APD, che ormai da anni grazie alla collaborazione e il confronto fra esperti permette di diffondere e aggiornare i risultati delle ricerche e dei dati nazionali, europei e internazionali sul tema dell’uso dannoso e rischioso di alcol (le relazioni presentate nel corso dell’evento sono disponibili alla pagina web <http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd13.asp>). Il progetto ha supportato anche le attività del CSDA (Centro Servizi documentazione Alcol) dedicate alla produzione e disseminazione, a livello nazionale, di materiale divulgativo rivolto sia alla popolazione generale che a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani e diffuso in collaborazione con gli operatori dell’SSN che ne hanno fatto richiesta.
- MIA-PNAS – Monitoraggio dell’impatto dell’alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Le attività del progetto sono state acquisite formalmente, senza finanziamento, attraverso il Piano Statistico Nazionale ISTAT in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (ISS-00034 Monitoraggio dell’Impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all’implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati continuano a confluire nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute come da Legge 125/2001 e si interfacciano con le attività del progetto CCM “Alcol in Italia e nelle Regioni”.
- ALCOL in Italia e nelle Regioni – Valutazione epidemiologica del rischio sanitario e sociale dell’alcol in supporto al Piano Nazionale di Prevenzione e alla implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute (CCM – Ministero della Salute).

Nel 2013 sono proseguite le attività di ricerca tese a valutare gli attuali sistemi di monitoraggio e di reporting epidemiologico per giungere alla definizione di uno standard nazionale e regionale che possa consentire la valutazione e la comparazione europea e internazionale attraverso indicatori, metodologie e operazionalizzazioni di un core set di indicatori condivisi idonei a monitorare i trend temporali utili a identificare i bisogni futuri, valutare nuove politiche da adottare e offrire la possibilità di raggiungere mediante interventi di prevenzione, formazione e comunicazione, equità di accesso ad identificazione e interventi specifici per la tutela della salute e per un adeguata assistenza sanitaria.

Una analisi preliminare delle attività specifiche del progetto è stata pubblicata e inviata al Ministro della Salute, per essere integrati nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento come da Legge 125/2001.

- ELEMENTARE MA NON TROPPO... – (Dipartimento Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri).

Le attività scientifiche del progetto sono terminate nel 2012, e nel 2013 sono confluite nella “Relazione annuale al Parlamento sull’uso di sostanze stupefacenti e tossicodipendenze in Italia” del DPA (<http://www.politicheantidroga.it/progetti-e-ricerca/relazioni-al-parlamento/relazione-annuale-2013/presentazione.aspx>).

Complessivamente l’esperienza ha conseguito un impatto significativamente positivo per tutti i target coinvolti contribuendo a soddisfare una domanda esistente tanto a livello scolastico, quanto familiare. Domanda rispetto alla quale emerge evidente una carenza di offerta formativa in senso ampio per le due principali agenzie educative, la scuola e la

famiglia, e che viene richiesta con forza sia in termini di disponibilità costante e continua, sia in termini di integrazione nello standard e nei profili didattici e comunicativi innovativi e coinvolgenti, quali quelli proposti da “Elementare ma non troppo” a cui i bambini guardano con entusiasmo e interesse. L’esperienza ha riscosso un motivato interesse suscitando in tutti in maniera piacevole un incremento dell’attenzione alle tematiche trattate. La ripetizione e la continuità da garantire all’esperienza secondo una più fine definizione dei contenuti e delle attività adeguati alla progressione dell’età e dello sviluppo cognitivo attraverso le varie fasi dell’età evolutiva rappresentano i capisaldi su cui sia i genitori che i docenti sollecitano la riproposizione di un intervento articolato e completo che sia di supporto alla realizzazione di contesti più consapevoli dei rischi connessi all’uso di alcol, droghe e sostanze psicoattive.

Le iniziative e i protocolli di studio a livello europeo e internazionale sono stati rivolti a:

- attività epidemiologiche, di prevenzione, di monitoraggio e di confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report e ECHIM, European Community Health Indicators for Monitoring);
- proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs, [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;
- verifica dei dati per i Country Reports nazionali nell’ambito del Global Survey on Alcohol della WHO di Ginevra per il quale il WHO-CC dell’Istituto ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale.

I progetti di ricerca della Comunità Europea in corso sono i seguenti:

- 7<sup>th</sup> FP AMPHORA – *Alcohol Measures for Public Health Research Alliance*

<http://www.amphoraproject.net/>;

Dopo la presentazione del Manifesto AMPHORA in occasione della 5th European Alcohol Policy Conference che si è tenuta a Stoccolma il 18-19 ottobre 2012, nel 2013, in qualità di partner coinvolti nell’attività di produzione e disseminazione delle nuove evidenze scientifiche prodotte, il gruppo di ricerca nazionale ha prodotto:

- la traduzione del ‘MANIFESTO Amphora’ [http://amphoraproject.net/w2box/data/AMPHORA%20Reports/manifesto\\_amphora\\_italia.pdf](http://amphoraproject.net/w2box/data/AMPHORA%20Reports/manifesto_amphora_italia.pdf);
- un factsheet dedicato alla situazione italiana e ai gap da colmare in termini di formazione medica e di integrazione dell’identificazione e intervento breve in Primary Health care ([http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd2013/IPIB%20rischio%20alcol%20APD%202013%20\(fact%20sheet.pdf\)](http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd2013/IPIB%20rischio%20alcol%20APD%202013%20(fact%20sheet.pdf)));
- una resource page di consultazione (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/Amphora.asp>);
- le evidenze prodotte sono state presentate nell’ambito dei gruppi formali europei (CNAPA, WHO National Counterpart meeting, congressi, convegni e conferenze mondiali, europee e nazionali) e hanno generato l’avvio di indagini conoscitive specifiche in tutta Europa condotte dal gruppo nazionale che in Italia hanno coinvolto lo Snamid ([http://snamid.org/wp-content/uploads/lettera\\_snamid-iss.pdf](http://snamid.org/wp-content/uploads/lettera_snamid-iss.pdf)) comunicazione istituzionale di sollecitazione di iniziative specifiche da svolgersi su impulso delle Direzioni Generali Aziendali Sanitarie che hanno ricevuto dall’ISS il contributo “Rischio alcol: la necessità di colmare il gap di conoscenze e formazione medica per la diagnosi precoce e l’intervento breve” (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/pdf/Rischio%20alcol.pdf>) con le linee guida di orientamento sulle esigenze di formative professionali specifiche che già l’ONA-CNESPS ha contribuito a proporre attraverso i corsi IPIB in ISS su finanziamento del Dipartimento per le Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio. I risultati più importanti

sono stato oggetto di discussione in particolare in occasione di eventi scientifici in Italia e in Europa come l'Alcohol Prevention Day (Roma 18.04.2013), il *1st European Awareness Week on Alcohol-Related Harm* (Brussels 13-17.05.2013) e la 10th Annual Conference of INEBRIA (Roma, 19-20.09.2013). Di estrema rilevanza la produzione di un e-book di libero dominio, The AMPHORA ebook (2a edizione): 'Alcohol Policy in Europe: evidence from AMPHORA' (<http://amphoraproject.net/w2box/data/e-book/AMPHORA%20ebook.pdf>) in cui l'ISS ha fornito contributi originali ai due capitoli centrali relativi al monitoraggio e alla identificazione dei gaps in EU in termini di trattamento dell'alcoldipendenza e dei problemi alcolcorrelati.

- 7<sup>th</sup> FP ODHIN – *Optimizing delivery of health care interventions* (<https://sites.google.com/site/odhinproject/>)

Le attività del Progetto ODHIN sono rivolte ad utilizzare l'attuazione dei programmi di Identificazione Precoce del consumo dannoso e rischioso di alcol e intervento Breve (IPIB) in contesti di assistenza sanitaria primaria come caso di studio per costruire un database sull'efficacia e sul rapporto costo-efficacia IPIB e sviluppare uno strumento per la valutazione dell'estensione nell'ambito della pratica clinica. Il Reparto Salute della Popolazione ha condotto una survey europea oggetto di presentazione in occasione della 10th International Annual Conference of INEBRIA (Roma 19-20.09.2013) presieduta dal Direttore del Reparto Salute della Popolazione.

- E.C. PHP BISTAIRS – *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting* (<http://www.bistairs.eu/>).

Il Progetto BISTAIRS mira ad intensificare l'attuazione degli Interventi Brevi nell'ambito dei più importanti setting attraverso l'identificazione, la sistematizzazione e l'estensione di questa pratica in tutta Europa. Le principali attività del progetto prevedono lo sviluppo e la disseminazione di informazione sanitaria professionale basata sull'evidenza, in termini di raccomandazioni strategiche e linee guida. Nel corso del 2013 sono stati pubblicati e resi disponibili sul sito web del progetto la "Expert Survey Results" e l'"Evidence Report".

- 7<sup>th</sup> FP ALICE RAP – *Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project* (<http://www.alicerap.eu/>)

Il Progetto ALICE RAP promuove sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze e comportamenti di dipendenza attraverso un programma quinquennale di attività. I risultati preliminare del progetto sono stati presentati all'Alice Rap EU Policy Seminar (Brussels, 12.11.2013).

- E.C. PHP EWA *European Workplace and Alcohol Project* ([http://www.eurocare.org/eu\\_projects/ewa](http://www.eurocare.org/eu_projects/ewa))

Le attività del progetto EWA sono state rivolte a:

- produrre una revisione dell'evidenza scientifica sull'impatto dell'alcol nei luoghi di lavoro;
- produrre una serie di casi di studio di buone pratiche esistenti per affrontare problematiche alcolcorrelate sui luoghi di lavoro;
- sviluppare, implementare e valutare interventi innovativi su 55 luoghi di lavoro, 11.500 dipendenti, 11 Paesi europei.

Il 22 novembre 2013 si è svolta a Brussels la conferenza finale del progetto, la rassegna stampa, le presentazioni, i fact-sheet e i materiali informativi sono disponibili sulla pagina web [http://www.eurocare.org/eu\\_projects/ewa/deliverables/by\\_work\\_package/project\\_conference\\_22\\_11\\_13/agenda\\_and\\_presentations](http://www.eurocare.org/eu_projects/ewa/deliverables/by_work_package/project_conference_22_11_13/agenda_and_presentations).

Nel 2013 è stata inoltre approvata dalla Commissione Europea la Joint Action RARHA *Reducing Alcohol Related Harm*, nell'ambito della quale Il Reparto ha apportato il suo

contribuito durante la fase di elaborazione della proposta e parteciperà come gruppo di lavoro ISS a titolo di Associated Partner su designazione del Ministero della Salute.

In tale contesto nel corso del 2013 l'ONA ha garantito il contributo scientifico nazionale ai seguenti eventi:

- "National Information Day 2013 European Health Programme", 17.01.2013, Auditorium Ministero della Salute, Roma, organizzato dal Ministero della Salute;
- "Committee on National Alcohol Policy and Action Work Meeting", 30.01.2013, Jean Monnet Building, Luxembourg, organizzato dalla European Commission Health and Consumers Directorate General;
- Lunch Seminar "Alcohol Policy and Health in Europe: where do we go?", 14.03.2013, Norway House, Bruxelles, organizzato dal Norwegian Ministry of Health and Care Services, Mission of Norway to the European Union;
- "Meeting of the Committee on National Alcohol Policy and Action", 22.05.2013, JMO Building, Luxembourg, organizzato da European Commission Health & Consumers Directorate General;
- "Eyes On Ages Network Conference", 30.05.2013, Royal Netherlands Academy of Arts & Sciences, Amsterdam, organizzato da STAP Dutch Institute for Alcohol Policy;
- "First European Expert Meeting on Alcohol Prevention", 18.06.2013, Maternushaus Cologne, organizzato da Federal Centre for Health Education and Health Promotion of Germany;
- "10th Annual Conference of INEBRIA - Brief Interventions on alcohol and other drugs: improving health and the quality of health services provision", 19-20.09.2013, Angelicum Congress Centre, Roma, organizzato da INEBRIA International Network on Brief Interventions for Alcohol and Other Drugs
- Meeting of the Committee on National Alcohol Policy and Action", 22.10.2013, JMO Building, Luxembourg, organizzato da European Commission Health & Consumers Directorate General.

#### *Attività WHO-CC*

Il Reparto è sede ufficiale del WHO-CC dal 2001 come da mandato governativo e la collaborazione con il WHO Regional Office for Europe è stata rinnovata sino al 2017.

Nel 2013 le attività svolte sono state di consulenza e assistenza al WHO Regional Office for Europe per il Programma Alcol e Droga sul consumo di alcol, sui piani d'azione e sulle strategie di prevenzione in Europa.

Altre attività sono state dedicate all'implementazione della prevenzione dei problemi alcol correlati e delle relative patologie attraverso la formazione multidisciplinare e la promozione della salute, all'implementazione delle attività nazionali per l'identificazione precoce dell'uso dannoso di alcol, alla sensibilizzazione e le strategie di intervento per la riduzione del danno alcol correlato nella popolazione generale.

Sono state garantite le attività formali di traduzione, adattamento e pubblicazione delle principali documentazioni strategiche della WHO ed è proseguita la collaborazione con i Centri Alcolologici Regionale della Toscana e della Liguria ([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)).

È stato inoltre garantita la rappresentanza e il contributo scientifico ai seguenti eventi:

- "Meeting of the Technical Advisory Group on Alcohol Epidemiology", 18-20.03.2013, WHO Headquarters, Geneva Switzerland, organizzato da WHO;
- "Meeting of Heads of WHO Collaborating Centres working in the area of alcohol and drugs", 21.03.2013, WHO Headquarters, Geneva Switzerland, organizzato da WHO;
- "WHO meeting of national focal points for alcohol policy and a Global Symposium on Alcohol Control", 25-27.04.2013, Halic Congress Centre, Istanbul, organizzato da WHO Regional Office for Europe.

### Invecchiamento

Si riportano le attività di ricerca mirate condotte nel 2013 e rivolte all'invecchiamento, all'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative e allo studio dei relativi fattori di rischio.

- Variazioni nella gravità dei sintomi depressivi e mortalità in una coorte di anziani italiani (*Italian Longitudinal Study on Aging, ILSA*)

Analizzando i livelli di gravità dei sintomi depressivi registrati nel corso del tempo nella coorte di anziani ILSA (oltre 5000 soggetti seguiti per 10 anni al fine di fornire un quadro completo dell'evolversi dello stato di salute e di malattia), lo studio ha confermato che la gravità dei sintomi è significativamente associata a un incremento della mortalità, con un rischio sostanzialmente raddoppiato negli anziani con sintomi gravi. Il risultato più innovativo ha evidenziato non solo gli effetti negativi della persistenza e del peggioramento dei sintomi depressivi sulla mortalità degli anziani (incremento della mortalità di circa il 40%), ma soprattutto i benefici della remissione totale o parziale (riduzione del rischio proporzionale di morte pari a circa il 40%), suggerendo l'opportunità di potenziare le misure preventive, diagnostiche e terapeutiche da destinare al miglioramento di una condizione non irreversibile, così diffusa tra gli anziani, in cui ampi sarebbero i margini di intervento.

- RF 2009 (n. 287/2009-1539347) - *Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*

Sono proseguite le attività previste nel progetto e volte ad integrare dinamicamente il precedente studio IPREA (*Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease*), a tutt'oggi l'unico progetto multicentrico longitudinale sulla demenza in fase preclinica condotto su una vasta coorte italiana di anziani (4785 soggetti di età 65-84).

Attraverso un disegno retrospettivo osservazionale il nuovo progetto si prefigge di fornire la base di evidenza per una migliore definizione della fase preclinica di demenza e una più approfondita caratterizzazione della sua eterogenea evoluzione. Per mezzo del record linkage dei soggetti partecipanti alla fase trasversale IPREA (n=2985) con gli archivi elettronici nazionali relativi a Cause di Morte (CM), Cause Multiple di Morte (CMM) e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) sarà possibile confrontare la mortalità totale e per causa e i tassi di ospedalizzazione osservati nei circa 10 anni di follow-up nei diversi gruppi diagnostici IPREA.

- Nel corso del 2013 è proseguita la collaborazione con la rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento GARN (*Global Ageing Research Network*) promossa da IAGG (*International Association of Gerontology and Geriatrics*) e sostenuta dalla WHO (<http://www.iagg.info/iagg-who/research-network>).

A livello europeo le attività di ricerca sono state dedicate ai seguenti progetti:

- VINTAGE – *Good Health in to older Age - Alcol e anziani: il progetto europeo*

È proseguita la disseminazione dei risultati del progetto Europeo VINTAGE, finanziato dalla CE nell'ambito del 2° Programma di Azione Comunitaria in materia di Sanità 2008-2013, coordinato dal Reparto e condotto da un network di 7 istituti di ricerca europei. Le attività sono state rivolte a colmare le lacune sull'impatto sociale e sanitario associato al consumo dannoso di alcol negli anziani:

- fornendo la base di evidenza sull'uso dannoso di alcol, attraverso la revisione sistematica della letteratura scientifica sull'argomento (369 documenti analizzati e 78 articoli presi in esame come rilevanti);
- raccogliendo esempi pratici e concreti di progetti, programmi e "buone pratiche" volte a prevenire o ridurre il consumo dannoso di alcol negli anziani, attraverso un'indagine *ad hoc* in tutti i Paesi Europei (309 esperti contattati in oltre 40 Paesi europei) e la revisione

- della letteratura grigia (21 siti web utilizzati come fonte di informazione e 96 pubblicazioni rilevanti individuate);
- diffondendo i risultati più rilevanti (raccolti in rapporti e database liberamente disponibili sul web <http://www.epicentro.iss.it/vintage/outputs.asp>) ad una mailing list di stakeholder composta da circa 700 professionisti coinvolti nelle tematiche dell'alcol o dell'invecchiamento a livello europeo, nazionale o locale (circa 40 Paesi rappresentati, oltre ad esperti a livello internazionale).
  - ERA-AGE 2– *European Research Area in Ageing* (7th Programma Quadro)  
È la continuazione del progetto ERA-AGE. Dedicato allo scambio di informazioni e di best practice dei programmi di ricerca europei sull'invecchiamento, ha la finalità coordinare i programmi di ricerca sull'invecchiamento dei Paesi Europei e proseguire lo sviluppo, l'aggiornamento e l'implementazione continua del database europeo accessibile alla pagina web <http://era-age.group.shef.ac.uk/explore-the-database.html>  
Il Reparto ha garantito il contributo scientifico nazionale al 10th ERA-AGE Forum Meeting: ERA-AGE from 2004 to 2020, che si è svolto a Bruxelles l'11 settembre 2012.
  - FUTURAGE  
Sono proseguite le attività di implementazione e disseminazione con la implementazione nazionale delle principali attività richiamate nella Road Map for Research on Ageing a cui il Reparto ha contribuito e che prevede un aggiornamento delle banche dati e un costante impegno nei meeting e nel coinvolgimento di ricercatori e stakeholder.

#### *Indicatori di salute*

Le attività di ricerca di questa area sono state dedicate all'individuazione e valutazione di indicatori di salute finalizzati ai sistemi di monitoraggio e alle 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.

Le principali attività a livello nazionale e internazionale per il 2013 sono le seguenti:

- MIA-PNAS - Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute  
Parte essenziale di interfaccia con le attività formali di monitoraggio epidemiologico nazionale, europeo e internazionale il sistema di indicatori realizzato e gestito dall'Osservatorio Nazionale Alcol è lo strumento di riferimento per la Relazione del Ministro alla Salute al Parlamento ai sensi della Legge 125/2001, per lo European Status Report on Alcohol della WHO, Ufficio Regionale Europeo, per il GISAH, *Global Information System on Alcohol and Health*.
- SIVeAS (Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria) - Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie  
Il progetto terminato nel 2012, ha reso disponibile per le realtà nazionali e regionali modalità di prioritizzazione alcuni utili strumenti di valutazione messi a punto e utilizzati attualmente per alcuni Stati negli USA attraverso il CDC di Atlanta con cui l'ISS ha collaborato. Il sito <http://siveas.cnesps.it/come> ausilio ai *decision maker* nella programmazione e prevenzione basate sulle priorità sanitarie identificate dal modello 'fattori di rischio' e ha permesso la realizzazione dello strumento di interrogazione a livello regionale utile per la determinazione delle priorità sanitarie.
- Nel 2013 è proseguita la disseminazione dei risultati della *Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring* (Commissione Europea – 2nd Programme of Community Action in the field of Health), pubblicati anche negli Archives of Public Health (*“Public health indicators for the EU: the joint action for ECHIM European Community Health Indicators & Monitoring*. Marieke Verschuuren, Mika Gissler, Katri Kilpeläinen, Antti Tuomi-Nikula, Ari-Pekka Sihvonen, Jürgen Thelen, Rita Gaidelyte, Silvia

Ghirini, Nils Kirsch, Remigijus Prochorskas, Emanuele Scafato, Pieter Kramers and Arpo Aromaa. Archives of Public Health. 2013, 71:12 <http://www.archpublichealth.com/content/71/1/12>.

Le attività della Joint Action for ECHIM condotte tramite un network di esperti nazionali ed europei, finalizzate a definire gli indicatori e creare una short list ECHI con indicatori che consentissero la confrontabilità europea, sono giunte al termine nel 2012. I risultati dello studio e il report sono consultabili su web al sito <http://www.echim.org/meetings.html>. Nel report vengono illustrati gli obiettivi, l'organizzazione, le reti e le attività di comunicazione, oltre a tutti gli indicatori della short-list comprensivi di definizioni, utili per l'implementazione nazionale degli indicatori prodotti e utilizzati a livello europeo.

#### *Determinanti ambientali*

Le principali attività sono rivolte al Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI).

Il flusso informativo SIN-SEPI, che attualmente ha raccolto informazioni dettagliate su circa 540.000 casi di esposizione umana, viene utilizzato per il mantenimento e lo sviluppo delle seguenti attività:

- Revisione e analisi delle esposizioni accidentali in ambito domestico ad agenti chimici di tipo non farmaceutico, svolte nell'ambito dell'Accordo tra Ministero della Salute (Mds)-CCM e ISS per l'integrazione di vari sistemi informativi che rilevano questa tipologia di accadimento, attività svolta tramite UO dedicata;
- Sviluppo di sorveglianze mirate in considerazione di problematiche emergenti, quali intossicazioni e lesioni associate ad esposizioni a detergenti liquidi per lavatrici in ecosodi e esposizioni accidentali a liquidi per sigarette elettroniche;
- Sviluppo del Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi (SiN-SIAP), nell'ambito del quale vengono integrate le informazioni rilevate dal SIN-SEPI con quanto trasmesso da altre fonti informative (es. CAV che non partecipano al SIN-SEPI, sistemi di sorveglianza locali, ASL, Regioni). Il SiN-SIAP è articolato in due componenti: il Sistema Nazionale per la Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi-Biocidi (SiN-SIAPeB), il quale opera nell'ambito di un Accordo tra Mds e ISS stipulato in riferimento al Regolamento (UE) n. 528/2012; il Sistema Nazionale per la Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi-Fitosanitari (SiN-SIAPeF), che opera in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE, al DL.vo n. 150 del 14 agosto 2012 di recepimento della Direttiva;
- Supporto al sistema di farmacovigilanza nazionale basato sui CAV (FarViCAV-nazionale), sviluppato in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU con la si richiede agli Stati Membri di estendere le attività di farmacovigilanza a comprendere anche la rilevazione degli effetti indesiderati da errori terapeutici e da altre tipologie di uso improprio del farmaco.
- Partecipazione al progetto europeo ASHTIII (*Alerting, Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III*), finalizzato al miglioramento delle procedure di allerta rapida e comunicazione di eventi che possono avere un potenziale impatto sulla sanità pubblica sia a livello nazionale che internazionale e a sostegno del sistema europeo RAS-CHEM (*Rapid Alert System for CHEMical Health Threats*), tramite un *working package* dedicato alla messa a punto di un sistema di codifica armonizzato dei pesticidi (biocidi e fitosanitari) da utilizzare a livello europeo per rendere confrontabili tra loro i dati sulle intossicazioni rilevate dai CAV a livello nazionale.

## 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;

### *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 *PRocess Indicator System for Mental health* (PRISM), comprende 31 indicatori che riguardano diverse caratteristiche relative alle strutture di ricovero e residenziali. La rilevazione pilota del sistema di indicatori PRISM ha coinvolto 14 strutture psichiatriche residenziali e 16 strutture ricovero di Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Abruzzo, Marche e Lazio. L'analisi dei dati raccolti nel corso della rilevazione pilota, in qualità degli indicatori, criticità emerse dall'analisi dei dati, fattibilità, e potenziale impatto della rilevazione ha condotto all'effettuazione di alcune modifiche al sistema da parte del gruppo di esperti, tra cui l'eliminazione di tre indicatori e l'estensione di tutti i rimanenti indicatori a entrambe le tipologie di struttura. È stata avviata la diffusione dei risultati mediante la produzione di un articolo scientifico. Il sistema di indicatori PRISM completo, costituito dalle schede dettagliate di ciascun indicatore, dalle schede di rilevazione, e dal manuale per la rilevazione, è disponibile ai soggetti istituzionali interessati su richiesta.
- Prosecuzione dei lavori di promozione della salute mentale nelle scuole, nell'ambito del Progetto Guadagnare Salute. Sono state effettuate le analisi relative a uno studio controllato condotto per valutare l'impatto del programma di promozione della salute mentale nelle scuole “Definizione di obiettivi e soluzione di problemi”. Questo studio ha previsto la

partecipazione di 18 classi assegnate in modo casuale a due gruppi (sperimentale e controllo). Sono stati somministrati a tutti gli studenti delle 18 classi strumenti per valutare il benessere psicologico, l'autoefficacia e la soddisfazione per la vita. I risultati dello studio documentano che il programma ha prodotto un miglioramento del senso di autoefficacia nella regolazione dei sentimenti negativi e un miglioramento del benessere psicologico, in particolare nelle sue dimensioni relative a Controllo ambientale e Accettazione di sé. Un articolo scientifico su questi risultati è attualmente al vaglio di una rivista scientifica internazionale.

- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA)". Sono stati completati i lavori del progetto finanziato dal CCM-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 Residenze Socio-Assistenziali (RSA). Il set di indicatori nella sua versione finale è composto da 8 indicatori. Il sistema di indicatori sviluppato e i dati rilevati nel corso della rilevazione pilota, che ha coinvolto 15 RSA della Fondazione e del Consorzio San Raffaele Pisana con, in tutto, circa 1000 pl., forniscono una preziosa fonte di informazioni su elementi determinanti e criticità connesse all'applicazione di un tale sistema nella realtà dei servizi.

I riscontri ottenuti nel corso del progetto hanno permesso di mettere a punto schede e procedure per facilitare la valutazione della qualità professionale mediante il sistema di indicatori proposto. Nell'ambito di progetti futuri, almeno due sono le possibilità di utilizzare il sistema di indicatori prodotto. La prima riguarda la progettazione e la conduzione di una valutazione sperimentale della sua capacità di modificare la pratica clinica e migliorare la qualità dei servizi per gli aspetti pertinenti. Una seconda concerne l'impiego su più larga scala del sistema di indicatori per caratterizzare la qualità professionale in diverse aziende sanitarie e aree geografiche, realizzando una vera e propria ricerca sui servizi sanitari.

- Progetto "Ricerca sui disturbi dello spettro autistico". Il Reparto collabora con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze alla pianificazione di attività di ricerca sui disturbi dello spettro autistico e alla costituzione di una rete nazionale di collaborazione sul tema. Le linee di ricerca delineate includono la diagnosi precoce, l'epidemiologia descrittiva e analitica, la ricerca sui servizi sanitari.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. In collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Genetica, CNESPS, ISS, sono in corso alcuni studi che hanno come obiettivi principali:
  - stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo nella popolazione;
  - valutare le attitudini e la disponibilità della popolazione generale alla donazione di campioni biologici per la ricerca.
- È stato inoltre completato uno studio sul contributo dei fattori genetici e ambientali alle differenze individuali nell'ideazione magica, un aspetto importante della schizotipia che è collegato al rischio di psicosi schizofrenica.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche. È in corso uno studio epidemiologico, condotto presso tutti gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani nell'ambito delle attività della rete di ricerca sull'epilessia costituita tra l'ISS e tali IRCCS, che caratterizzerà la popolazione a essi afferente in termini di aspetti clinici epilettologici e psichiatrici, qualità della vita, carico familiare. Sono attualmente già stati arruolati circa 850 pazienti.
- Progetto Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione *post partum*. In conformità alle previsioni del progetto è proseguita l'attività relativa all'obiettivo specifico Definire modalità di screening praticabili e accettabili nella realtà italiana per individuare le donne affette da depressione *post-partum* e per due UO partecipanti al progetto

è iniziata l'attività relativa all'obiettivo specifico Verificare la fattibilità e l'efficacia nella pratica dei servizi dell'intervento psicologico di trattamento precoce della DPP messo a punto da Milgrom e collaboratori. Al 31.12.2013, sono state sensibilizzate a partecipare al progetto 2.095 donne. Di queste, 1.777 (85%) hanno dichiarato la loro disponibilità ad aderire e fornito i dati per essere ricontattate. Alla data del 31.12.13 sono state sottoposte a screening 1080 donne. Risultati parziali dello screening. Delle 1080 donne sottoposte a screening, 81 (7,5%) sono risultate positive (punteggio > 12) al test EPDS. Risultati parziali dell'intervento. Hanno iniziato il trattamento 49 donne (60,5%). Di esse 24 donne lo hanno già concluso e 11 donne lo hanno interrotto.

- È stato realizzato uno strumento *ad hoc* per la valutazione della soddisfazione del personale coinvolto nell'intervento. Sono stati svolti incontri di lavoro e formazione con tre ulteriori centri clinici di Roma: il Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"; l'Ospedale San Giovanni Calibita "Fatebenefratelli"; l'Ospedale G. B. Grassi di Ostia Lido, per i quali è stata fatta attività di sensibilizzazione e formazione degli operatori che dovranno effettuare lo screening e l'intervento.
- Per quanto riguarda la diffusione dei lavori in progress, sono stati presentati due contributi, il primo nell'ambito del 13<sup>th</sup> *European Congress of Psychology* (ECP 2013) a Stoccolma, il 9-12 luglio 2013; il secondo, in occasione della 6th International Conference of Education, Research and Innovation tenutasi a Siviglia il 18-20 novembre 2013. È in stampa un articolo scientifico sottoposto alla Rivista di Psichiatria.
- Progetto: Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari (OPG) finalizzata a proposte di modifiche degli assetti organizzativi e di processo. Il progetto, avviato nel marzo 2012, ha l'obiettivo principale di realizzare un registro psichiatrico *web-based* orientato clinicamente, in grado di fornire informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali e sui bisogni della popolazione ricoverata negli OPG mediante l'impiego di strumenti standardizzati per la valutazione periodica della natura e gravità dei disturbi mentali in atto e del loro decorso. In vista del definitivo superamento degli OPG, la disponibilità di queste informazioni potrà probabilmente dare un contributo alla complessa pianificazione degli interventi per i circa 1000 pazienti attualmente ricoverati in OPG.
- Gli OPG di Castiglione delle Stiviere (MN), Reggio Emilia, Montelupo Fiorentino (FI), Aversa (CE) e Napoli e il DSM della ASP di Messina per l'OPG di Barcellona Pozzo di Gotto (ME) partecipano al progetto in qualità di Unità Operative (UO). La valutazione dei pazienti, definita dal comitato scientifico del progetto composto da un gruppo di esperti nazionali e condivisa con 16 referenti regionali in materia di OPG intervenuti a un incontro tecnico dedicato, prevede al baseline: 1) diagnosi psichiatrica di asse I secondo il DSM-IV TR tramite SCID-I RV, 2) diagnosi di disturbo di personalità tramite SIDP-IV, 3) valutazione di gravità psicopatologica e clinica e del funzionamento psicosociale tramite BPRS e GAF, 4) valutazione cognitiva tramite MMSE e Matrici di Raven, 5) valutazione dei bisogni tramite CANFOR-R; al follow-up a 6 mesi, una seconda somministrazione di BPRS, GAF e CANFOR. Una scheda *ad hoc* per la raccolta dei dati sociodemografici, relativi all'anamnesi psichiatrica e medica, alla rete familiare e sociale, ai contatti con i servizi psichiatrici dell'area di provenienza e agli interventi riabilitativi effettuati, sarà somministrata a ciascun paziente alla valutazione iniziale e al follow-up.
- Nel corso del 2013 è stata completata la formazione di oltre 90 operatori sanitari degli OPG all'utilizzo degli strumenti di valutazione e la messa a punto del sistema online per la trasmissione dei dati dalle UO al centro di coordinamento dell'ISS.
- Il 1° giugno 2013 sono state avviate le valutazioni dei 988 pazienti ricoverati nei 6 OPG nazionali, tuttora in corso.

- La fase pilota del progetto, che prevedeva la valutazione di alcuni pazienti per ciascuna UO per l'individuazione e segnalazione di eventuali criticità, è stata condotta a partire dal 15/02/2013 fino al 15/05/2013.
- Costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, dello stress, e di aspetti della personalità correlati alla salute.
- È stato effettuato uno studio che ha corroborato la validità del *Primary Care Screener for Affective Disorder* (PC-SAD), uno strumento per lo screening della depressione in medicina generale sviluppato al *New England Medical Center* di Boston. Tale studio, condotto in collaborazione con gli autori dello strumento originale, è il primo ad aver documentato la validità dello strumento nel suo specifico contesto di uso e utilizzando come standard di riferimento una intervista clinica semistrutturata di provata validità. È stato inoltre costruito e validato un indice della gravità della sintomatologia depressiva derivato dal PC-SAD, denominato PC-SAD5, che consente una valutazione rapida e affidabile della condizione clinica.

## Ufficio di Statistica

### *Gestione attività*

Le attività dell'Ufficio di Statistica consistono nel contribuire alla conoscenza dello stato di salute delle popolazioni, in primo luogo attraverso l'analisi statistico epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti: Mortalità, Popolazioni e SDO. Le principali attività riguardano.

Le principali attività riguardano:

- Mortalità e sorveglianze  
Aggiornamento della Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia, avvalendosi dei dati di popolazione e di mortalità più recenti messi a disposizione dall'ISTAT; studi descrittivi che danno luogo a report e altre pubblicazioni sulla mortalità generale e specifica, e sulla mortalità evitabile, ai vari livelli territoriali.
- Epidemiologia ambientale  
Descrizione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale utilizzando flussi correnti, disponibili centralmente; studi su patologie correlate a particolari esposizioni ambientali (quali le patologie asbesto-correlate); studi basati su dati raccolti da strutture che operano localmente, quali osservatori epidemiologici regionali, comunali o di particolari territori; studi riguardanti l'impatto ambientale in particolare sulla salute dei bambini (SENTIERI Kids); collaborazione con il WHO *Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS e con il WHO *European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.
- Epidemiologia dei tumori  
Studi sull'incidenza, ospedalizzazione e mortalità per selezionate sedi tumorali e aree geografiche, svolti in collaborazione con l'AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori).
- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilievo per la Sanità Pubblica
  - Studi di valorizzazione/validazione dei flussi correnti di dati, quali le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), a fini di ricerca in Sanità Pubblica; fra questi, studi su Tumori, studi sul fenomeno suicidario.
  - Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche.

- Progettazione e realizzazione del Registro Italiano ArthroProtesi (Anca, Ginocchio); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Il Personale del Reparto coordina il Progetto PASSI.

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..).

Poiché l'Ufficio di Statistica, oltre che essere un Reparto del CNESPS, è anche per l'appunto l'Ufficio di Statistica dell'ISS, in quanto tale cura tutti gli adempimenti, previsti per legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte.

#### *Competenze sviluppate*

- Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte); Sviluppo di metodi per ottenere stime di occorrenza di patologie basate sull'utilizzo dei dati correnti (in particolare SDO) per patologie per le quali non esistano altre fonti informative a copertura nazionale (es. tumori rari; diabete mellito di tipo 1 nei bambini).
- Conduzione di studi epidemiologici descrittivi in aree con pressione ambientale, che si avvalgono della collaborazione di strutture sanitarie che operano sui territori.
- 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*.
- Conduzione di progetti e network internazionali.
- Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei Paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di HES.
- Conoscenza delle caratteristiche normative e tecnico scientifiche attinenti al Sistema Statistico Nazionale e al Programma Statistico Nazionale.

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

- **Mortalità**  
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 (attualmente, per effetto di una normativa europea, i dati debbono essere rilasciati dall'ISTAT entro 24 mesi dal periodo di riferimento; ovvero, nel corso dell'anno 20xx sono resi disponibili i dati relativi alla mortalità avvenuta nell'anno 20xx-2). Elaborazione e stesura del Report annuale sulla Mortalità in Italia; elaborazione e stesura di un Report sulla Mortalità Evitabile in Italia.
- **Salute e ambiente**  
Elaborazione di profili di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro Terra dei Fuochi); Studio delle patologie asbesto-correlate (UOP nei Progetti CCM coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL e ISS Amianto); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate (UOP in Progetto CCM coordinato da IFC del CNR). Collaborazione con il WHO *Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il DAMPP ISS e con il WHO *European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.
- **Epidemiologia dei tumori**
  - attività di studio sulle popolazioni dei SIN, in collaborazione con AIRTUM;
  - studi su tumori basati sull'analisi delle cause multiple di morte, in collaborazione con il Dip. Scienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomopatologiche (Univ. La Sapienza);
  - partecipazione al Gruppo Paritetico di gestione dell'accordo ISS-AIRTUM;

- Progetto PASSI  
Attività di coordinamento del Gruppo di lavoro dedicato nel CNESPS e del Gruppo tecnico della sorveglianza in collaborazione con la Direzione del Centro.
- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilievo per la sanità pubblica  
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 suicides”, su suicidio e stato civile, e sul suicidio tra gli adolescenti.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
  - RIAP (Registro Italiano Artroprotesi): istituzione del RIAP (attuazione del DM 221); raccolta dati su anca, ginocchio e spalla; implementazione di procedure per identificazione e caratterizzazione del dispositivo medico e valutazione dell’esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all’organizzazione del registro delle protesi mammarie. Per ulteriori informazioni, vedere il sito <http://www.iss.it/riap/>
  - Partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l’efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche: Progetto EUROTRACS (*EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis*): coordinamento del WP2 (dissemination); partecipazione al *Clinical Investigation and Evaluation Group* presso la Commissione Europea.
- Diffusione delle informazioni statistico epidemiologiche  
È stato messo a punto il sito web dell’UdS che viene continuamente aggiornato con documenti e dati che riguardano sia le attività che in esso vengono condotte, che dati salienti sulla salute, elaborati a partire da fonti correnti, che informazioni sul Sistema Statistico Nazionale (<http://www.iss.it/statistica/>); sul sito è disponibile, nella forma dedicata al pubblico, la Banca Dati della Mortalità in Italia, che è la più visitata in ISS.
- Attività SISTAN
  - Coordinamento della partecipazione dell’ISS alle varie indagini in ambito del Sistema Statistico Nazionale (quali quelle sulla Ricerca e Sviluppo, sull’acquisto dei Beni e Servizi e altre; nel 2012 l’UdS ha coordinato la partecipazione dell’ISS al Censimento delle Istituzioni Pubbliche).
  - Coordinamento dei contributi dell’ISS al Programma Statistico Nazionale, che si articola attualmente in 28 “lavori statistici”; tre lavori statistici afferiscono direttamente all’Ufficio di Statistica; il PSN è oggetto della Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell’Informazione Statistica.
  - Partecipazione in rappresentanza dell’ISS ai “Circoli di Qualità” Sanità e Salute e ambiente e Territorio, che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del Programma Statistico Nazionale; per la prima volta un lavoro statistico dell’ISS (proposto dall’UdS nel 2012) è entrato a far parte del PSN nel settore Ambiente e Territorio: si tratta dello studio SENTIERI.  
Per ulteriori informazioni, vedere il sito [www.sistan.it](http://www.sistan.it).
- Collaborazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese (RSSP).
- Contributo alla RSSP per argomenti di pertinenza dell’UdS (mortalità per causa, impatto delle malattie, suicidi, malattie osteoarticolari, comorbidità, stili di vita, SIN per la bonifica).

## **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.
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva.

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.

Il Reparto si occupa della redazione e dell'invio entro il 28/02/2014 della relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

Il Reparto si occupa inoltre della redazione e dell'invio dei dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM) e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Il Reparto organizza corsi di formazione di sistemi di rete per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e delle sue metodiche.

## CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la gestione delle “sostanze chimiche”, le miscele e gli articoli. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l’interfaccia italiana con l’Agenzia Europea per le Sostanze chimiche (*European Chemical Agency*, ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. Il CSC fornisce il supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, quale Autorità competente *Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals* (REACH) e *Classification, Labelling, Packaging* (CLP), alle Regioni e Province Autonome e alla rete nazionale dei laboratori di controllo per quanto riguarda la normativa europea vigente in materia.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell’ambito delle strutture dell’ISS sulla base dall’art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46 con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla regolamentazione europea, al fine di garantire il supporto tecnico-scientifico necessario all’Autorità competente per l’identificazione dei pericoli, la stima dell’esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione del rischio chimico per la salute umana correlato ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore; in tale ambito ha un ruolo definito dall’Accordo Conferenza Stato-Regioni nel supportate le Autorità competenti per implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo. Con Decreto del Ministero della Salute del 22 novembre 2007 sono stati stabiliti i compiti, il piano di attività e le risorse finanziarie.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale riguardanti la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH); la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), le sostanze e i prodotti biocidi, i presidi medico chirurgici e i fitosanitari; il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; l’esposizione agli agenti chimici; la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute (DL.vo 206/2005 s.m.i.) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); le disposizioni specifiche sulla sicurezza dei preparati pericolosi e degli articoli compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, e altri prodotti; l’accreditamento e la vigilanza del mercato per l’attuazione dei Piani di controllo.

Inoltre, partecipa allo sviluppo di nuovi programmi di ricerca in collaborazione con l’ECHA e altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le Regioni e PA per la predisposizione del Piano di Controllo annuale nell’ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai Centri Antiveneni per la gestione delle emergenze.

L’attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e l’uso di sostanze, di preparati pericolosi e non pericolosi e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l’utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell’Unione Europea. Le ricadute delle valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d’uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OCSE, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) e la *Task Force on Exposure Assessment* (TFEA) e nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare la partecipazione al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA interviene in diversi processi quali la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)", il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come sostanze estremamente pericolose (*Substance of very high concern* – SVHC) da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CORAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi; gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale; inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, istituito in attuazione alla Legge 46/2007, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di 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 CLP, fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico. In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009 fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento e analisi e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Il CSC gestisce inoltre le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP e valuta il pericolo relativamente ai prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione e le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze. Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare 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; vi) Banca dati delle Bonifiche; vii) sistema informatico "conversione *Globally Harmonized System*". In attuazione ad altre disposizioni nazionali e europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il CSC svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC); è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari (CCPF).

Nell'ambito delle attività sopradescritte il CSC partecipa alle attività comunitarie e alle attività dell'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità ISO 17025, nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e non e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e nella vigilanza. Partecipa inoltre alle attività correlate 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 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22 novembre 2007 in 1.200.000 €/anno a decorrere dal 2009.

## Resoconto attività 2013

### *Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA*

Nel 2013 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'ECHA, la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decisions* dell'ECHA sono stati valutati n. 80 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e n. 23 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*).

Nell'ambito del Piano CoRAP è stata completata la valutazione delle sostanze assegnate all'Italia per il 2012 (Idrochinone, Clorometano e Decanolo) e sono state presentate all'ECHA le valutazioni delle sostanze assegnate all'Italia per il 2013 (Octabenzene, Diisodecyl azelato e ter-butyl perbenzoato).

Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2013-2016 e ha partecipato al sottogruppo del Comitato degli Stati Membri per l'elaborazione del Piano CoRAP 2014-2016.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha dato inizio alla valutazione in qualità di *Rapporteur* delle proposte di declassificazione dell'acido borico, dell'*octaborate tetrahydrate* (DOT) e del *Disodium octaborate anhydrate* (DOA).

È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione e autorizzazione presentati all'ECHA dagli altri Stati membri.

È stata effettuata la valutazione della qualità di 125 schede di sicurezza sulle sostanze chimiche nell'ambito del progetto di ricerca del Ministero della Salute "Manutenzione e revisione della banca dati delle schede di sicurezza".

### *Nanomateriali*

È stata seguita la problematica relativa ai nanomateriali a livello internazionale e nazionale con il Gruppo di Lavoro Nanomateriali del Comitato Tecnico di Coordinamento REACH e il Gruppo di lavoro ISS "Nanomateriali e Salute".

È stata svolta l'attività all'interno del Progetto Europeo NANoREG dell'FP7: *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* e dato supporto al Ministero della Salute nell'ambito del coordinamento nazionale dello stesso progetto NANoREG.

#### *REACH-IT- RIPE*

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione *hardware* e *software* delle piattaforme informatiche REACH IT, IUCLID SSL, R4BP (Biocidi) per il collegamento all'ECHA delle Autorità Competenti REACH –CLP e Biocidi, del Ministero MATTM, del MISE, di ISPRA e di ENEA. Sono stati assicurati i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni, supportando il collegamento delle amministrazioni e delle Regioni e PA mediante l'attività del *Security Officer* REACH IT nazionale che è sottoposta annualmente ad *Audit* da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al *Security Officer* ECHA per la valutazione conclusiva.

Sono stati gestiti gli aspetti *hardware* e *software* della piattaforma informatica *Reach Information Portal for Enforcement* (RIPE) per il collegamento tra il Forum – ECHA con il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP e sono stati organizzati due eventi formativi residenziali RIPE in collegamento web per i 140 ispettori regionali RIPE.

#### *Help Desk CLP*

È stato assicurato il supporto tecnico-scientifico alle imprese da parte dell'Help Desk CLP (HD CLP) nazionale per gli aspetti sulla classificazione di pericolo ed etichettatura e la partecipazione con propri esperti ai lavori del gruppo Helpnet – piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali; è stato organizzato un incontro tecnico per i Ministeri competenti in materia e gli enti tecnici di riferimento e fornito il supporto richiesto all'ECHA nell'ambito della visita dell'Helpnet ECHA presso gli HD italiani REACH, CLP e biocidi. Nell'ambito delle attività HD CLP sono stati forniti pareri e proposte per n. 141 quesiti.

#### *Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale*

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- *Risk Assessment Committee* (Comitato RAC) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA (6 riunioni);
- *Enforceability of Restrictions* del FORUM dell'ECHA (1 riunione);
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL) (2 riunioni);
- Gruppi europei ECHA-*Nanomaterial Working Group* (NMWG) ed ECHA-*Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials* (GAARN);
- *PBT Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC (3 riunioni) e al relativo *workshop* ECHA;
- *Exchange Network on Exposure Scenarios* – ECHA;
- Gruppo OCSE *Working Party Manufactured Nanomaterials* (WPMN): *Steering Group 5/Steering Group 6 Risk assessment and regulatory programmes*, su sostanze chimiche (*Cooperative Chemicals Assessment Meeting*) e sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*, GHS).
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC) (3 riunioni) e relativi Gruppi di lavoro: GL “Sostegno alle imprese” e GL “Formazione e informazione” e il coordinamento del GL “Attività di valutazione e supporto ai Comitati dell'ECHA” organizzando due incontri in cui sono stati presentati i resoconti delle varie attività svolte in ambito REACH, coordinamento

dei GL “Formazione e informazione” anche l’organizzazione della IV Conferenza nazionale REACH (10 riunioni) e GL “Nanomateriali”.

- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l’applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell’Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per 19 sostanze pericolose presenti nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici.
- Tavolo di lavoro per l’aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su “Usi delle fibre di vetro isolanti: problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego” (4 riunioni).
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all’interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l’aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS.
- Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (*Coordination Group* – UE) e sui prodotti fitosanitari nella Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari, MS. Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha collaborato alla redazione di linea guida di coadiuvanti per i prodotti fitosanitari.
- Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC e Biocidal Product Committee e Working Groups presso ECHA, task force on biocides e gruppo di lavoro “Exposure” presso l’OCSE e del panel on pesticide management presso FAO/WHO.
- Biocidi e Fitofarmaci: Commissione Consultiva Fitofarmaci (CCPF), membri del Gruppo UNI U830015, per i servizi forniti dalle imprese di disinfestazione, membri nei *Working Group* CEN TC/404, Tavolo delle autorità competenti, *Task Force* sul nuovo Regolamento Biocidi, Autorità competenti in materia di Biocidi presso UE, Comitato Permanente presso l’UE Biocidi.

*Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali REACH-CLP-BIOCIDI-FITOSANITARI*

- Valutazioni su sostanze, prodotti e articoli  
Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell’autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all’uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d’ambiente, effetti tossici di POPPERS, articoli vari, preparati pericolosi, detersivi, filiera del tessile, calzature, articoli per l’infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, “scie chimiche” e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di n. 50.  
Altre valutazioni hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell’ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla loro conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo. Ha partecipato

inoltre alle attività del Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare.

- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi.  
Nell'ambito delle attività di valutazione ai fini dell'autorizzazione di Prodotti Biocidi, compresa l'esposizione ambientale, sono stati valutati n.40 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, n.60 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento comunitario e n.1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n. 40 pareri relativi al rischio di esposizione.  
In supporto all'ECHA, si è provveduto alla valutazione delle sostanze BKC, DDAC e ATMAC (PT.8), con la conseguente valutazione degli studi e la predisposizione dei documenti addizionali ai First Draft Car, valutate e discusse a livello di Technical Meeting on Biocidal Product (TM II 2013) e predisposto la prima Draft opinion dell'ECHA sulla sostanza attiva ATMAC. Valutato il documento ECHA "Reference source for biocidal archive substances". Sempre in supporto ad ECHA, si è provveduto alla valutazione della sostanza attiva Brodifacoum, con revisione del rapporto CLH concernente la proposta di classificazione ed etichettatura.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e prodotti fitosanitari e valutazione del rischio per preparati pericolosi.  
Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 315 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n. 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati n.8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

#### *Attività tecnico-scientifica per le Autorità di controllo centrale e regionali*

In attuazione all'art. 10 dell'allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni 2009 il CSC su richiesta delle Regioni e Province autonome, ha implementato il Sistema della rete dei laboratori nazionali (ARPA e LSP) e coordinato le attività tecnico – scientifiche per l'armonizzazione dei criteri di campionamento e dei controlli analitici per il Piano di controllo REACH -CLP.

A tale scopo ha elaborato con il Coordinamento Interregionale REACH –CLP, il primo Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP; il Protocollo è stato trasmesso all'Autorità per l'approvazione dell'Accordo Stato Regioni. In tale contesto per il Piano di controllo sono state individuate le sostanze ritenute prioritarie dall'UE, dall'ECHA e sottoposte a restrizioni nei diversi prodotti, quali i detersivi, i materiali per le costruzioni e per il trasporto, la filiera del tessile e del cuoio e altri articoli e le sostanze SVHC in base alle segnalazioni del sistema RAPEX e sono stati definiti i criteri per l'armonizzazione delle attività di campionamento; sono stati selezionati i metodi di prova per i controlli e definiti i criteri per garantire il controllo di qualità dei controlli.

In ambito nazionale ha effettuato attività di controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli anche nell'ambito del sistema di Allerta RAPEX e a seguito di sequestri dei NAS e GdF, con particolare attenzione alle miscele pericolose per sigarette elettroniche.

#### *Attività di ricerca*

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, sono state focalizzate verso:

- studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il

monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;

- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all'uso improprio del prodotto;
- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione;
- sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nelle cartucce e nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;
- le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- le attività sperimentali di ricerca sono alla base delle proposte presentate dal CSC nel corso dell'anno nell'ambito dei bandi per Progetti di ricerca finalizzata, Progetti EFSA, Progetti CCM.

#### *Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP*

Gli esperti del CSC hanno effettuato attività di docenza in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati a livello nazionale da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute.

Ha svolto attività di formazione (con n.1 tutoraggio) previste dal CTC REACH per i Master REACH organizzati dalle Università di Modena, Bari, Napoli, Camerino, Venezia e dall'Università Cattolica di Roma sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio.

È stato organizzato un workshop "Il Software International Uniform Chemical Information Database IUCLID" di due giorni per tutto il personale delle Amministrazioni centrali che utilizzano il software per la gestione dei dossier delle sostanze chimiche e il primo Convegno sulla Sicurezza dei Prodotti chimici in collaborazione con il Ministero della Salute e l'Organismo nazionale di accreditamento.

Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH ([www.reach.gov.it](http://www.reach.gov.it)).

In conclusione l'Attività di formazione/Informazione ha riguardato la partecipazione a ca. n. 36 Congressi, n. 30 Corsi per personale esterno all'ISS organizzati da Enti, associazioni e imprese sui regolamenti Reach e CLP, sui nanomateriali e sulla predisposizione di Schede di sicurezza e n. 5 corsi interni per personale dell'ISS.

Nell'ambito dell'attività di formazione del personale del CSC, gli esperti individuati in base al Piano di formazione annuale, hanno partecipato al workshop *Making the most of the information on use, exposure and risk in CSRs* e al workshop *on Substances of Concern*.

#### *Normative e Linee guida*

##### – Sicurezza e CLP

Le attività hanno previsto l'aggiornamento di normative italiane ed europee svolgendo il ruolo di consulenza e supporto tecnico presso il Consiglio d'Europa, per la stesura della segnaletica di sicurezza, lavoratrici madri, lavoratori giovani, esposizione lavorativa di sostanze chimiche pericolose, esposizione lavorativa a sostanze cancerogene e in merito al regolamento CLP; ha svolto consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico.

La valutazione della potenziale pericolosità di materiali isolanti a base di lane minerali ha comportato la valutazione della loro conformità a quanto previsto dalle norme vigenti e la stima del potenziale pericolo per gli utilizzatori e per gli ambienti indoor a seguito di tali osservazioni, presso il Ministero della Salute è stato istituito un Gruppo di Lavoro per l'aggiornamento della Circolare del Ministero per la messa a punto di indicazioni per la prevenzione dei danni per la salute dovuti all'utilizzazione di fibre vetrose al quale partecipa personale del CSC.

Il centro inoltre partecipa con propri esperti al Network italiano Silice con il coordinamento del gruppo "Normativa".

##### – Biocidi e Prodotti fitosanitari

Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti la Sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del Guidance document on TE dell'ECHA e alla revisione delle linee guida OECD (settore: physical-chemical properties/analytical methods), partecipato ad un *workshop on children exposure to chemicals*.

#### *Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento*

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo nazionale di Accreditazione (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025.

In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel 2013 un Convegno sulla Sicurezza dei prodotti chimici, normative e criteri di controllo.

Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato l'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi.

Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

#### *Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP*

Il CSC ha dato supporto all'unità di monitoraggio per la BPL istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo n. 50 del 2.3.2007). Sono state svolte n. 14 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute. Sono inoltre state effettuate n. 2 visite ispettive in ambito REACH su convocazione del Ministero della Salute.

### *Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

L'attività 2013 ha riguardato in particolare n. 2771 utenze, nonché la definizione di miscele complesse per l'inserimento in archivio (calcestruzzo).

### *Certificazione CE 0373 per dispositivi medici*

Attività ispettiva e di valutazione per n. 6 fascicoli tecnici (2013) ai fini della certificazione di dispositivi medici ai sensi della certificazione CE per dispositivi medici ai della Direttiva 93/42/CEE e n. 32 verifiche per la certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CE per dispositivi medici la relativa valutazione di fascicoli tecnici.

## **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;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;
- 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 alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- 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'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 dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i dispositivi medici per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei dispositivi medici;
- 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 CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le 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 Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il batch release su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali e effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei pool di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale e europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato il batch release ma anche altri prodotti presenti sul mercato Italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti papilloma, anti rotavirus, antipolio inattivato e altri vaccini di natura batterica. Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Inoltre, 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 *Tests di Proficiency* e Controlli di Qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici, (quali Sieri, Vaccini, Allergeni, Immunoglobuline e Anticorpi Monoclonali, Medicinali Biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. 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.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le 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, 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, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

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 Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che, pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Ad esempio l'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha continuato l'attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini anti-epatite ha continuato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il Reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus, e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti indoor sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

## Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

I controlli analitici dei prodotti Immunobiologici e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero).

Sono stati espletati circa 400 pareri richiesti dall'AIFA come attività di valutazione di dossier di Immunobiologici relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *Voluntary Harmonized Procedure* sempre per la valutazione della parte di qualità nell'ambito delle sperimentazioni di Fase III. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento EOMM diversi pareri insieme ad Esperti per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del DM 12 aprile 2012.

Sono stati effettuati circa 860 controlli come Servizi a terzi dell'ISS nell'ambito delle procedure di rilascio lotti di emoderivati, plasma pool e vaccini batterici e virali. Sono state richieste circa 60 analisi di laboratorio su campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA nell'ambito del Programma Annuale di Controllo.

Sono state eseguite 64 ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti con l'EDQM di valutazione di *Biological Study Program* per vaccini, derivati del sangue e allergeni,

alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza in malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) per valutare la performance dei laboratori di medicina trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al vaccino dell'influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini per epatite A e B, Hib, nonché di allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Di particolare rilievo per l'impegno e la portata della iniziativa l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di Twinning del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, progetto che prevede appunto il trasferimento di 41 metodi prevalentemente dai laboratori del CRIVIB, nonché di metodi utilizzati dai colleghi bulgari (*junior partner*), implementato dai nostri Esperti. Il progetto è stato avviato nel settembre 2012 e si concluderà nel settembre 2014.

## 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 dall'EDQM ed è Responsabile del progetto *Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi sierologico-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o dall'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 dall'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 referenza 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) e 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 CNMR viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* 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 (TVMR).
- 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 2013

### *Reparto Test genetici*

- Attività CEQ test genetici *Gazzetta Ufficiale* n. 199 (28/08/2009)
  - gennaio 2013: invio ai laboratori dei risultati dell'VIII turno di Controllo Esterno di Qualità (CEQ); preparazione ed elaborazione dati CEQ 2012 per il Workshop sul CEQ 2012 tenutosi presso l'ISS il 4 febbraio 2013
  - febbraio-aprile 2013: revisione dei criteri di valutazione, del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ e modifiche alla web-utility.
  - aprile 2013: avvio del nono turno del CEQ dei test genetici.  
Hanno partecipato e inviato i dati 112 laboratori i quali hanno aderito a uno o più dei sette schemi proposti (Poliposi Adenomatosa del Colon, X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica).  
I campioni analizzati dai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare sono stati preparati e validati in ISS; sono state inviate 372 aliquote di DNA genomico a 69 laboratori.
  - luglio-novembre 2013: valutazione da parte di sei commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all'ISS dai partecipanti, dapprima via web e poi in ISS.  
Nel turno 2013 è stato inserito il giudizio di performance insufficiente per errori o omissioni gravi commessi dai laboratori nell'esecuzione e nella refertazione del test genetico <http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15>.

- novembre-dicembre 2013: preparazione di 236 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la web-utility, nel gennaio 2014 insieme ad una lettera generale; una lettera di accompagnamento è stata inoltre inviata ai laboratori che hanno ricevuto la valutazione di performance “insufficiente” nello schema di Beta Talassemia.
- Formazione attiva
  - Lezione sul controllo di qualità interno ed esterno di qualità dei test genetici e presentazione dei dati del CEQ 2012 sulla fibrosi cistica e sull’X-Fragile nell’ambito del corso: “Il laboratorio di genetica oggi: complessità e interpretazione del test, la certificazione, il laboratorio di genetica forense”, Scuola Medica Ospedaliera, Complesso monumentale S. Spirito in Saxia, Borgo S. Spirito, 3, Roma, 21-22 novembre 2013 (relatrice Dr.ssa Federica Censi).
- Collaborazione con CEQA (*Cytogenetics European Quality Assessment*)
  - Attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQ Europeo in citogenetica postnatale su sangue (<http://www.ceqas.org/>).
- Collaborazione con EMQN (*European Molecular Quality Assessment*)
  - Attività del boarding group ([http://www.emqn.org/emqn/About\\_EMQN](http://www.emqn.org/emqn/About_EMQN)).
- Interrogazioni parlamentari
  - Nel corso dell’anno sono state date risposte a tre interrogazioni parlamentari fatte dall’on. Reguzzoni riguardanti la sindrome di Poland (dr.ssa Giovanna Florida), le talassemie (dr.ssa Giovanna Florida), la spondilite anchilosante.

*Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

- Attività di ricerca
  - L’attività di ricerca svolta nel corso del 2013 nel Reparto è stata focalizzata all’individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei pathways molecolari sottesi alle patologie in esame. 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 nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttavia, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto hanno individuato come buoni candidati una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell’espressione genica, i microRNA. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 4 diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma.
    - 1. Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l’Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con il Prof. Arthur Zimmermann (SIOPEL). Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l’anno sono stati raccolti e analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti. Il progetto (Responsabile Scientifico: Dr. Marco Salvatore) è stato finanziato nell’ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA.
    - 2. Labiopalatoschisi: Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di GWA è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università Sapienza, Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza, Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara.

- 3. Malattia di Haley-Haley: Il progetto è portato avanti in collaborazione con: Prof. Claudio Talora, Università Sapienza, Roma; Dr. Gianfranco Biolcati, Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS IFO; Prof. Claudio Palleschi, Università Sapienza, Roma. I risultati ottenuti hanno dimostrato che cheratinociti ottenuti da pazienti affetti dalla malattia di Hailey-Hailey, mostrano una ridotta capacità proliferativa e di differenziamento in coltura dovuta a uno squilibrio del sistema ossidante-antiossidante correlato ad un incremento dello stress ossidativo e ad un aumento dell'espressione del miR-125b. Nel corso dell'anno sono stati analizzati campioni sierici di pazienti allo scopo di verificare le osservazioni ottenute *in vitro*.
- 4. Osteocondroma multiplo: Lo studio è condotto in collaborazione con il Dr. Luca Sangiorgi, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671), all'interno del quale il Dr. Magrelli è responsabile scientifico di una Unità Operativa.  
I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo, ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.
- Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata nello specifico sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai lisosomi. I risultati ottenuti nel Reparto dimostrano che la disbindina è espressa nella retina a livello degli endfeet astrocitari della glia di Müller e suggeriscono un suo possibile coinvolgimento in quegli stati patologici in cui la perdita di polarità di membrana determina un'omeostasi alterata. I risultati ottenuti sono stati pubblicati su *Experimental Eye Research* 116 (2013) 1- 8.
- Registro Italiano Fibrosi Cistica  
Il Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC Europeo). I dati sono attualmente in corso di revisione per l'elaborazione del report Annuale del Registro Italiano Fibrosi Cistica. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività Europee correlate al Registro Europeo Fibrosi cistica, inserendo in esso i dati Italiani.
- Attività di formazione  
Nel corso del 2013, l'attività del Reparto ha coinvolto studenti universitari che sono stati addestrati all'attività sperimentale e, sotto la supervisione del personale del Reparto, hanno portato avanti il loro lavoro di tesi.
- Attività istituzionale  
Nell'ambito dei compiti istituzionali, nel corso del 2013 il personale del Reparto ha risposto a oltre 20 interrogazioni parlamentari.

Il personale del Reparto è inoltre coinvolto in attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.

- Presentazioni a convegno  
I risultati del lavoro svolto nell'ambito del Registro Italiano Fibrosi Cistica sono stati presentati in occasione del congresso annuale della Società Italiana Fibrosi Cistica (Terrasini, 13-16 novembre, 2013: "Registro italiano fibrosi cistica: aggiornamento dei dati" Salvatore *et al.*) e in due Concern specifici per addetti ai lavori sul Registro Fibrosi Cistica (Milano, settembre 2013; Roma, ottobre 2013).
- *European Molecular Quality Network (EMQN)*  
Il personale del Reparto ha partecipato ai due Management Board dell'EMQN come membro Italiano. Gli incontri si sono tenuti a Manchester e a Firenze e hanno affrontato temi relativi alle problematiche connesse con i controlli esterni di qualità dei test genetici a livello Europeo. Questa attività è svolta in maniera trasversale con il Reparto Test Genetici del CNMR.

*Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione*

- Malformazioni congenite e connessa prevenzione primaria  
Prevenzione primaria e sorveglianza di malformazioni congenite, con approccio multidisciplinare verso i fattori protettivi e i fattori di rischio.  
Realizzazione di azioni per la promozione dell'acido folico e diffusione di materiale informativo multilingue per la prevenzione primaria di malformazioni congenite.  
Aggiornamento sito web rivolto a operatori sanitari e popolazione generale.  
Coordinamento WP7-Joint Action EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies* implementazione di survey, raccolta dati, valutazione, elaborazione di raccomandazioni UE "Primary prevention of congenital anomalies – Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases" ([http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/03/Eurocat\\_Reco\\_PrimaryPrevention.pdf](http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/03/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf));
- Attività inserite nel Programma Statistico Nazionale (PSN)  
Statistiche da fonti amministrative organizzate; integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle malformazioni congenite inserito nel PSN 2011-2013.
- Screening neonatale esteso  
Progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni", progetto approvato e finanziato dal CCM-Ministero della Salute.
- EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*)  
Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali per le Malattie Rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR ([www.euoplanproject.eu](http://www.euoplanproject.eu)). Dopo una prima fase (2008-2011), è in corso un secondo triennio di lavoro (2012-2015), all'interno dell'EUCERD Joint Action. Partendo dai risultati della prima fase, cioè una serie di tools per aiutare i Paesi dell'UE a stabilire e attuare PN/S nel campo delle MR, EUROPLAN II intende fornire un supporto tecnico e scientifico ai Paesi con vari problemi geografico/economici per l'elaborazione dei loro PN/S per le MR. Per raggiungere tale scopo, sono iniziate nel 2013 una serie di attività di capacity building, dalla individuazione dei bisogni alle azioni di supporto.
- BURQOL-RD ([www.burqol-rd.com](http://www.burqol-rd.com)) progetto di 3 anni nell'ambito del secondo programma d'azione comunitaria nel campo della sanità pubblica, avviato nell'aprile 2010 e concluso nel mese di ottobre 2013. È stato finanziato dalla DG SANCO per generare un modello mirato a quantificare i costi socio-economici e della qualità della vita connessa alla salute (HRQOL) di pazienti e familiari, per un massimo di 10 MR in diversi Paesi europei. BURQOL-RD

rappresenta la valutazione del costo più completa e realistica dell'onere delle MR effettuata fino ad oggi nei Paesi europei. I risultati del progetto indicano che i costi sanitari delle MR sono molto consistenti. Tuttavia, altri costi sociali sono ancora più alti, come la perdita di produttività del lavoro e quello della cura formale o informale, che rappresentano significativi costi occulti che dovrebbero essere resi evidenti per la società.

– Medicina narrativa

Dal 2005 la medicina narrativa, considerata un approccio complementare alla medicina classica, è parte integrante delle attività del CNMR con l'obiettivo di diffondere la sua applicazione alle MR, tra i professionisti socio-sanitari, i pazienti con MR e le loro famiglie, e le organizzazioni di pazienti. Il CNMR ha intrapreso una serie di attività – nazionali e internazionali – di documentazione, ricerca, comunicazione e informazione all'interno del lavoro del “Laboratorio nazionale di medicina narrativa”. Nel 2013, visti i differenti approcci e metodi relativi alla MN, al fine di chiarire una definizione condivisa, la metodologia e l'utilità pratica (esperienze ed esempi di applicazione), il CNMR ha promosso la Consensus Conference (CC) italiana volta a: (a) sviluppare raccomandazioni (rivolte ai professionisti che operano nei settori medico, sociale e sanitario) per l'attuazione di MN a livello clinico, per quanto riguarda le malattie rare e croniche degenerative e (b) identificare indicatori utili per valutare la loro attuazione. La giornata di celebrazione della CC si terrà nel mese di giugno 2014, unitamente al Secondo Congresso Internazionale su “Medicina Narrativa e MR”. Il documento della CC sarà pronto in autunno 2014 e sarà rivolto a operatori sanitari che lavorano in Italia nei settori sociale e sanitario.

– Concorso Nazionale “Il Volo di Pegaso”

“Il Volo di Pegaso” è un concorso letterario e artistico, promosso dal CNMR dal 2008. Tutti i partecipanti sono invitati a raccontare le loro esperienze attraverso scritti, poesie, disegni, foto e dipinti. Gli obiettivi principali sono: (1) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con MR, così come per tutti i cittadini, attraverso vari canali artistici e letterari, e (2) promuovere e diffondere la conoscenza delle MR in tutti i loro aspetti, attraverso campagne di comunicazione e di sensibilizzazione mirate. I risultati mostrano i diversi punti di vista con cui la malattia si trova a confrontarsi: isolamento e abbandono, indifferenza e difficoltà di diagnosi e trattamento, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza. Dopo anni di attività, il risultato più importante è la creazione di una rete nazionale con tutti i partecipanti, fornendo un vero e proprio scambio di idee, condivisione delle conoscenze e aggiornamento. La premiazione della VI edizione è in programma il 26 febbraio 2014 presso l'ISS.

– Story Telling on Record (S.T.o.Re.)

È una partnership europea di 2 anni, finanziata nell'ambito del programma di apprendimento permanente (Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci agosto 2013 – luglio 2015). Il progetto ([www.storeproject.eu](http://www.storeproject.eu)), coordinato dal CNMR, coinvolge 7 partner provenienti da 6 Paesi e prevede quattro incontri dei partner e una conferenza finale in Italia. L'obiettivo è quello di progettare una ricerca-azione che comprenda: (a) la formazione dei partecipanti, dando loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, testare e formare le persone nell'uso delle cartelle cliniche integrate (IMRs), e (b) organizzare corsi sull'uso di IMRs per il personale del sistema sanitario. I risultati del progetto saranno diffusi attraverso un sito web dedicato, relazioni scientifiche e 2 libretti (toolkit in inglese e nelle lingue dei partner, su misura per le organizzazioni di pazienti e le istituzioni sanitarie e professionali).

– Linee guida

Le attività realizzate nel corso del 2013 si sono articolate come segue:

- pubblicazione della linea guida “Gestione dell’aniridia congenita” (aprile 2013);
  - inizio dei lavori di sviluppo della linea guida “Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi” (prima riunione di panel settembre 2013);
  - attività formativa: International Summer School “Clinical practices guidelines on rare diseases” (8-12 luglio 2013);
  - attività di coordinamento di “RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’Unione Europea, che coinvolge 15 istituzioni di 9 Paesi europei (Kick-off meeting febbraio 2013).
- Sorveglianza
- Registro Nazionale Malattie Rare:
    - o Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell’RNMR.
    - o Realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi.
    - o Valutazione della fattibilità di integrare l’RNMR con altri flussi informativi nazionali
    - o Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate (comprese quelle incluse nell’aggiornamento al DM 279/2001).
  - EPIRARE
 

Il progetto EPIRARE ([www.epirare.eu](http://www.epirare.eu)), co-finanziato dall’Unione Europea, della durata di 3 anni (iniziato il 15 aprile 2011), è finalizzato alla preparazione di una piattaforma per i registri di malattie rare. Nel 2013-2014 sono stati organizzati 2 workshop, il primo il 21-22 ottobre 2013 dedicato a “Rare disease and Orphan drug registries”, il secondo il 5 marzo 2014 dedicato specificamente a “National Registries of Rare Diseases”. È stata svolta attività finale di rendicontazione (il progetto finisce ad aprile 2014) e redazione di articoli scientifici, di cui due già pubblicati e due inoltrati.
  - RD-Connect
 

Il progetto RD-Connect, della durata di 6 anni e co-finanziato dall’Unione Europea nell’ambito del 7° Programma quadro è iniziato ufficialmente a novembre 2012. Il CNMR è coinvolto nel coordinamento del Workpackage (WP) 2 dedicato ai registri ed è leader di due “task” nel WP 6 dedicato agli Ethical, Legal and Social Issues. Per il primo anno di attività, oltre all’organizzazione e partecipazione alle attività di coordinamento tramite call conference mensili (per ogni WP e di coordinamento generale), e alla partecipazione a 3 meeting di progetto semestrali e annuali (1st Joint RD-Connect / EURenOmics / Neuromics meeting a Sitges, Barcellona, dicembre 2012; 1<sup>st</sup> Jamboree meeting, luglio 2013 a Barcellona, 2<sup>nd</sup> Joint RD-Connect / EURenOmics / Neuromics meeting febbraio 2014 ad Heidelberg) il CNMR ha preparato i deliverable previsti per il mese 12 e in particolare “Report on existing databases/registries” e “report on existing guidelines for informed consent”. Inoltre ha preparato i *periodic activity report* semestrali e annuali.
- Formazione
- Progettazione e sperimentazione di modelli di intervento formativo nell’ambito delle mr, per professionisti dell’ambito sanitario (in particolare MMG e PLS) e sociale, pazienti e loro familiari.
  - Attività del Laboratorio di Medicina narrativa (formazione, ricerca, documentazione, convegni, “Il volo di Pegaso”), anche in collaborazione con istituzioni e associazioni.
- Informazione
- L’informazione è veicolata tramite più canali, al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini (pazienti e familiari, operatori socio-sanitari): Telefono Verde Malattie Rare

(servizio di orientamento e informazione nell'ambito delle malattie rare; newsletter "Malattie rare e Farmaci Orfani"; portale web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr); portale web "acido folico e folati prima di una gravidanza" [www.iss.it/acid](http://www.iss.it/acid); attività in collaborazione con associazioni di pazienti e istituzioni:

- Telefono Verde Malattie Rare: istituito il febbraio 2008 presso il CNMR, è numero verde pubblico (800.89.69.49) attivo 5 giorni alla settimana, dalle ore 9:00 alle 13:00. Un team multidisciplinare raccoglie e fornisce informazioni, attraverso un ascolto attivo e personalizzato, su diverse questioni riguardanti le MR: esenzioni dai costi delle cure mediche, centri clinici, centri specializzati nazionali e internazionali, coordinamento delle cure, studi clinici per condizioni specifiche in esecuzione in Italia e all'estero, organizzazioni di pazienti, accesso ai farmaci e servizi speciali ecc. Il servizio è rivolto a qualsiasi persona con un interesse nelle MR, pazienti e loro familiari, operatori sanitari, medici, ricercatori e organizzazioni di pazienti. Dal 2012, il TVMR è parte di una rete europea di servizi di consulenza telefonica e per e-mail per le MR coordinata da EURORDIS.
- Supplemento al Notiziario ISS "Malattie rare e Farmaci Orfani": Nato nel 2007 a cura del CNMR, il Supplemento del Notiziario ISS offre una panoramica delle attività del CNMR e, più in generale, di tutte le questioni relative alle MR, dalla ricerca alle organizzazioni di pazienti. Diviso in diverse sezioni, il Supplemento si rivolge a medici di medicina generale, quanti lavorano nell'ambito della salute pubblica a livello regionale e nazionale, ai pazienti, familiari o gruppi di pazienti, e a tutti coloro che sono interessati alle MR. La pubblicazione è distribuita sia in forma cartacea sia in formato digitale, pubblicato sul sito web dell'ISS e del CNMR e inviato via e-mail alla mailing list del CNMR.
- Attività in collaborazione con Associazioni di Pazienti e istituzioni  
Ogni anno, il CNMR organizza una serie di attività di istruzione e formazione sulle MR rivolte alle varie parti interessate (organizzazioni di pazienti, medici di famiglia e infermieri, pediatri, allievi di scuole professionali, ecc.).  
Nel 2013 si sono portate avanti alcune attività in particolare la Uniamo FIMR, la Fondazione W Ale, e con le altre associazioni coinvolte nei progetti nazionali e internazionali sopradescritti.
- L'attività di ricerca sulle basi molecolari nel 2013 è stata incentrata sulle malattie rare o su patologie ad esse correlate, e i risultati hanno prodotto varie pubblicazioni internazionali.

#### *Reperto dei Farmaci orfani*

- Progetto scientifico per un database nazionale per l'emoglobinuria parossistica notturna  
Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici.  
Ad oggi sono stati inseriti i dati di 105 pazienti provenienti da 10 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Vercelli, Verbania, Emilia Romagna.
- Progetto *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease in Italy* finanziato dal Ministero della Salute. Nell'ambito di questo progetto è stato sviluppato, tra febbraio e giugno 2013, il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva. Contemporaneamente è stato stilato il manuale per la compilazione delle schede. L'installazione sul server ISS dell'applicativo GAUCHER è stata completata il 30 maggio

2013. Le utenze definitive per i centri sono state attivate a metà giugno ed è cominciata la fase per l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione dalle rispettive aziende (Torino, Firenze e Udine).

- E-rare2. Nell'ambito del progetto, finanziato nell'FP7, di cui il Centro Nazionale è partner fin dal 2006, è stato condotto uno studio sui sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare nei Paesi europei e non.
- Ricerca Sperimentale
  - Progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
  - Progetto Italia USA 2010: Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.
  - Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Attività istituzionali
  - Risposta a 15 Interrogazioni Parlamentari.
  - Contributo ad un Atto della Camera.
  - Relazione sull'ammissibilità della sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439 /2001, del DL.vo 211/2003 e del DL.vo 200/2007.

## 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, forniscono 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 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 Centro Nazionale Malattie Rare è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

## **Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione**

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, biologi, psicologi, esperti in comunicazione socio-assistenziale, con competenze in counseling, salute pubblica e management delle malattie rare (MR), malformazioni congenite e screening neonatale esteso, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, linee guida e gestione di progetti collaborativi complessi. L'attività è rivolta in particolare alla gestione di progetti nazionali e internazionali, informazione, comunicazione e formazione.

## **Reparto Test genetici**

La missione del Reparto 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 è principalmente focalizzata sul 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.

Il CNMR dell'ISS dedica da tanti anni un particolare attenzione a questa tematica sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali (*Cytogenetics European Quality Assessment scheme, European Molecular Quality Network, OECD*), sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici

Tale programma comprende schemi di citogenetica classica, diagnosi prenatale, postnatale e oncologica, e di genetica molecolare (gene APC, beta-talassemia, X-Fragile e fibrosi cistica) (<http://www.iss.it/cnmr/tege/index.php?lang=1>).

Nel 2009 la suddetta attività di controllo dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi a pagamento (DPR del 23/07/2009 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n.199 del 28/08/2009) e la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati. st genetici.

## ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA 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 dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Viene assicurato il supporto di esperti al Ministero della Salute e alle riunioni del settore a livello nazionale e internazionale. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici. Vengono considerati gli aspetti di conformità alle normative vigenti di officine cosmetiche e prodotti cosmetici.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

### Resoconto attività 2013

#### *Settore I*

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
  - Certificazioni di circa 300 aziende di fabbricanti di dispositivi medici previe visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500).
  - Attività di formazione: all'interno per la formazione e l'aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc. (circa 30 eventi).
  - Organizzazione di un seminario sul nuovo Regolamento in discussione alla Commissione UE.
  - Partecipazione a riunioni presso il Ministero della Salute (circa 10) di cui 8 presso la Commissione Pubblicità.

- Svolgimento di attività nell'ambito di Convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. Sono proseguite le attività in 10 Convenzioni già in essere nel 2013 e sono stati avviati gli studi su due nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Valutazione aspetti di conformità di officine e prodotti cosmetici e affini.  
Nei frequenti casi di situazioni di border line fra dispositivi medici e cosmetici nonché con altre situazioni affini (dispositivi medici per uso veterinario, integratori alimentari, ecc.) sono stati valutati gli aspetti di corrispondenza alle relative normative applicabili. Particolare attenzione è stata riservata alla valutazione di eventuali incompatibilità nella fase di produzione fra le diverse categorie e alla correttezza dei claims rivendicabili.

### Settore II

Nel 2013 sono stati creati gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS su settori quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessili, prodotti cosmetici per animali, assorbenti igienici.

La trasferibilità dei risultati prodotti si è estrinsecata nella elaborazione di linee guida, di pubblicazioni scientifiche, alcune in-press, su riviste nazionali e internazionali e di materiale divulgativo.

Nell'ambito della Cosmetovigilanza, svolta anche da altre strutture di questo Istituto, si è creato un gruppo di lavoro che ha identificato e valutato molte delle sostanze allergeniche e di quelle a potenziale attività allergogena emergenti.

Nell'ambito dell'iniziativa promossa dall'ISS "i martedì Scuola&Salute", è stata presentata la relazione "Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)" e, sempre nell'ambito della formazione ha avuto luogo, presso l'Università Cattolica del S. Cuore, il seminario "Attività dell'Istituto Superiore di Sanità nel settore dei prodotti cosmetici".

Si è conclusa la convenzione scientifica stipulata con il Ministero della Salute "Progetto relativo alla linea di demarcazione tra medicinali vegetali, prodotti erboristici e altre categorie merceologiche a base di piante o di derivati di piante".

### Settore III

È proseguita l'attività di ricognizione del quadro normativo che dal livello regionale e nazionale si è estesa all'ambito europeo. A tal fine il personale del Centro ha partecipato a:

- *First International Conference on Tattoo Safety BfR-symposium* tenutasi a Berlino il 6-7 giugno 2013.
- *European Congress on Tattoo and Pigment Research*, tenutosi a Copenhagen il 13-14 novembre 2013, presso il Bispebjerg University Hospital.

La partecipazione a tali eventi ha consentito di ampliare le conoscenze e le prospettive dall'ambito nazionale a quello europeo e internazionale, con lo scambio costruttivo di reciproche esperienze. Risulta confermata la disomogeneità dell'approccio regolamentare che costituisce una evidente criticità in quanto ciò può non garantire pari opportunità di tutela dei cittadini. Pertanto, si ritiene auspicabile l'armonizzazione normativa del settore a livello europeo.

Si fa rilevare che i risultati presentati al Convegno "Tatuaggi e trucco permanente", svoltosi presso l'ISS il 4 dicembre 2012, hanno avuto un'eco nella stesura del disegno di Legge n. 771 "Disciplina delle attività di tatuaggio e piercing" presentato nel corso del 2013 alla 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato.

In attuazione della raccomandazione di cui al punto 9) della Circolare n. 2.9/156 del 5.2.1998 del Ministero della Salute (rischi connessi alle procedure di tatuaggio e piercing), sono state realizzate iniziative di sensibilizzazione rivolte agli insegnanti della scuola secondaria, in particolare attraverso la partecipazione alla manifestazione dal titolo "I martedì scuola & salute", che si è svolta il 19 febbraio 2013, in cui sono state presentate due relazioni dal titolo:

“Tatuaggi: Generalità e istruzioni per l’uso” e “Piercing: generalità e istruzioni per l’uso” nell’ambito dell’evento: “Viaggio tra cosmesi e decorazioni corporee (tatuaggi e piercing)”.

In considerazione della carenza di dati riguardanti il settore tatuaggio, dermopigmentazione e piercing, è stata avviata una collaborazione tra ONDICO e “CNA - Unione Benessere e Sanità”, dalla quale è scaturito un questionario pubblicato nel sito CNA, con lo scopo di quantificare il numero di estetiste che praticano anche il tatuaggio e acquisire informazioni utili sulla formazione e sulle modalità di esecuzione. È in corso l’elaborazione delle informazioni acquisite. È, inoltre, in fase di elaborazione un questionario sulla diffusione del tatuaggio nella popolazione studentesca fra 12-14 anni e fra 14-18 anni in collaborazione con le ASL di Roma.

L’ONDICO ha collaborato fattivamente con l’Azienda ULSS 9 e la LILT di Treviso all’organizzazione del “3° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia” che si è svolto a Treviso nei mesi di ottobre e novembre 2013, con il patrocinio della Regione Veneto.

Nella giornata del 2 dicembre 2013, l’ONDICO ha organizzato e realizzato la 2ª edizione del Convegno nazionale su “Tatuaggi e Trucco permanente”. Il convegno è stato notevolmente arricchito dalla presenza del Prof. J.V. Serup, direttore della *Tattoo Clinic* del Bispebjerg University Hospital di Copenhagen, e presidente della *European Society of Tattoo and Pigment Research*.

#### *Attività per convenzioni e progetti di ricerca*

Nell’ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute: “Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione e utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali”, nel corso del 2013 è stata avviata una collaborazione con il Dipartimento TES dell’ISS, al fine di approfondire alcuni aspetti tecnologici relativi alle criticità connesse alla progettazione e alla realizzazione dei glucometri e degli autoiniettori di farmaci. Tale attività sarà di supporto per l’elaborazione di linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione e utilizzo di glucometri e autoiniettori di farmaci.

Nel 2013 è stata presentata la relazione semestrale sull’attività svolta nell’ambito della Convenzione ISS/Ministero della Salute su: “Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici”.

È stata effettuata una ricognizione della casistica dei tatuaggi con finalità mediche, sulla base delle indicazioni cliniche e delle parti anatomiche più frequentemente sottoposte a dermopigmentazione. Sono stati descritti, inoltre, i rischi generali e le complicazioni legati a tale attività.

Altri aspetti presi in considerazione sono la ricognizione sulle figure professionali e gli operatori del settore maggiormente coinvolti, il profilo giuridico, gli ambienti di lavoro, attrezzature e strumentario normalmente utilizzato, i materiali e i coloranti utilizzati.

## 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 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) 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, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) 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 controllo tecnico-scientifico 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 e 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 2013

Il Ministero della Salute in collaborazione con il CNS ha ospitato il *Forum globale della WHO A high level policy makers forum on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation*, nei giorni 8 e 9 ottobre 2013. L’evento ha assunto un’importanza particolare perché ha coinvolto circa 150 partecipanti provenienti da 50 Paesi diversi del mondo raccogliendo i *policy* e *decision maker* dei Ministeri della Salute, organizzazioni chiave, agenzie e istituzioni del sistema sangue, al fine di introdurre meccanismi e strategie volti a garantire l’autosufficienza e la sicurezza del sangue e degli emoderivati tramite la donazione volontaria, anonima, non remunerata e responsabile. Gli obiettivi del Forum sono stati raggiunti con successo, in particolare:

- affermare i principi di natura etica e solidale alla base della donazione;
- condividere le esperienze nazionali riguardo le strategie e i modelli adottati a garanzia dell’autosufficienza;
- individuare i divari esistenti e le sfide future e valutare i fabbisogni nazionali e globali di salute in una prospettiva di sviluppo più ampio volto a perseguire l’obiettivo della c.d. Universal Health Coverage, che riconosce all’individuo il diritto alla salute nella duplice accezione giurisprudenziale di diritto di libertà e di diritto a ricevere prestazioni sanitarie;
- perseguire e garantire la sostenibilità dei sistemi sangue;
- elaborare la c.s. Rome Declaration sull’impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l’accesso alla sicurezza e qualità del sangue e degli emoderivati, alla salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi.

Successivamente, quale sviluppo del *Global Forum*, il Ministero della Salute, in collaborazione con il CNS, ha proposto l’organizzazione di un *side-even /technical briefing* su “The Rome Declaration: achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated donation” presso la sede della WHO a Ginevra, nel giorno 19 maggio 2014.

### *Settore qualità e sistemi ispettivi*

Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sanciti dall'accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Nell'ambito delle attività conseguenti all'ACSR del 16 dicembre 2010, sono proseguiti nel 2013 i programmi di verifica preliminare dei sistemi trasfusionali avviati nel corso del 2012, con lo scopo di rilevare le carenze strutturali, organizzative e tecnologiche presenti e di pianificare azioni di miglioramento propedeutiche all'avvio dei percorsi di accreditamento istituzionale. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni i propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale, per affiancare i team dei valutatori regionali. In particolare la regione Calabria e la regione Lazio hanno richiesto l'affiancamento dei valutatori del CNS ai team di verifica propri per lo svolgimento delle visite preliminari. In alcuni casi, come nella regione Calabria, il valutatore CNS ha assunto il ruolo di team leader. Per ciascuna visita sono stati redatti report delle visite recanti le non conformità rilevate, classificate in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. I report elaborati hanno avuto lo scopo di fornire ai ST lo strumento per avviare azioni di miglioramento secondo un ordine di priorità stabilito attraverso il peso delle non conformità.

Nel corso del 2013, il CNS è stato impegnato nell'elaborazione conclusiva di un importante e articolato documento, la "Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti", finalizzato a fornire un supporto concreto ai ST e alle UdR nella pianificazione delle attività di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (change control). Questo documento intende fornire ai ST e alle UdR, in relazione a questi tre temi, ancora poco conosciuti e applicati nell'ambito della medicina trasfusionale italiana, ma rilevanti ai fini del perseguimento della conformità ai requisiti europei, le indicazioni metodologiche, corredate da esempi e format, necessarie per ottemperare a quanto prescritto dalla normativa europea in materia di produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le specifiche attività di formazione rivolte ai ST, avviate nel 2012, con lo scopo di supportare i responsabili della garanzia della qualità, individuati dalle suindicate strutture, nell'implementazione dei Sistemi per la qualità. Con l'ausilio di collaboratori esterni con esperienza sia in ambito trasfusionale, sia in ambito di sistemi qualità, sono stati realizzati corsi di formazione residenziale della durata di 4 giorni, i cui contenuti hanno riguardato tutto il processo trasfusionale. In particolare, sono stati svolti, nei mesi di marzo e maggio, 2 corsi, per un totale di circa 60 partecipanti complessivi. La formazione, attraverso l'utilizzo di lezioni frontali teoriche e sessioni pratiche, ha fornito un supporto concreto ai ST per la costruzione e/o l'adeguamento di Sistemi di gestione per la qualità conformi a quanto stabilito dal suddetto ACSR. Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia, un Corso per Valutatori per i ST Italiani (VSTI), finalizzato ad incrementare di 15 unità il numero dei Valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del

succitato ACSR. Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto presso il CEFPAS di Caltanissetta nel mese di ottobre.

Nel mese di aprile, il CNS, su mandato del Ministero della Salute e in riferimento all'esigenza di garantire i livelli essenziali di assistenza (LEA) trasfusionali, ha avviato, con la collaborazione dei Centri Regionali Sangue (CRS), un monitoraggio periodico sullo stato di avanzamento dei sopraddetti percorsi di verifica regionali. I risultati acquisiti per il 2013 hanno evidenziato un generale e preoccupante ritardo nello svolgimento delle attività e nella loro formalizzazione. Pertanto, in relazione alla scadenza prevista per il completamento delle ispezioni regionali (31 dicembre 2014), il CNS, per l'anno in corso, ne ha pianificato un monitoraggio a cadenza mensile.

A ottobre il CNS ha attivato una community web (Progetto Emoqual) con l'obiettivo di sostenere la formazione sul campo dei VSTI iscritti nell'elenco nazionale di cui sopra. Tutti i 136 VSTI sono stati abilitati all'accesso; la loro partecipazione ai lavori riflette l'andamento delle visite di verifica regionali. Il Forum, principale punto di incontro della comunità, è aperto alla discussione di temi critici, orientata alla elaborazione di comportamenti ispettivi qualificati e allineati. Al riguardo, il CNS interviene, assicurando la moderazione, l'aggiornamento dei contenuti e l'inserimento di pareri tecnici su specifici argomenti di interesse. La community offre al CNS anche l'opportunità di testare l'efficacia dei percorsi formativi già adottati e per trarre spunti utili per la definizione delle future iniziative per il mantenimento e la verifica delle competenze dei VSTI, previsti all'allegato B del succitato ACSR.

Nel corso dell'anno, il CNS si è reso disponibile a fornire un supporto informativo/formativo in merito ai requisiti di autorizzazione/accreditamento e all'assetto organizzativo del sistema trasfusionale, in relazione ad esigenze espresse da regioni, aziende sanitarie e società scientifiche del territorio nazionale.

Nel secondo semestre 2013 è stato dato avvio al progetto "Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi delle strutture trasfusionali" (REQST), coordinato dalla Regione Emilia Romagna in collaborazione con il CNS e la Regione Toscana, per i seguenti ambiti: selezione, a partire da classificazioni ufficiali e alternative, di tecnologie significative per il processo trasfusionale e per i requisiti di cui all'ACSR 16.12.2010; incontri di avvio del progetto, con i CRS e i rispettivi borsisti (Bologna e Roma); interventi formativi e di supporto a distanza a favore della comprensione, da parte degli stessi interlocutori, dei requisiti autorizzativi/di accreditamento e della tipologia di strumentazione da censire (Bologna e Roma).

Sono state anche avviate le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS su base UNI EN ISO 9001:2008. In particolare, è stata effettuata una prima ricognizione di quelli che sono i prodotti/servizi erogati dal CNS. La puntuale identificazione di tali prodotti/servizi costituisce infatti la base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, nonché per la loro standardizzazione attraverso la formalizzazione delle relative procedure e documenti derivati.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, a numerose iniziative di formazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, da Aziende Sanitarie, Società scientifica e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Nell'ambito degli adeguamenti normativi, il CNS, coordinatore di un apposito gruppo di lavoro istituito nel 2011, ha portato a compimento la stesura dello schema di decreto recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", che discende dall'applicazione dell'articolo 19 della Legge 219/2005. Questo nuovo atto normativo rappresenta un necessario aggiornamento delle direttive relative alla qualità e sicurezza dei prodotti e dei processi trasfusionali alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle tecnologie oggi disponibili. Il decreto è stato strutturato in un articolato generale, ove sono

elencati i principi fondanti, e 12 allegati tecnici, che trattano in maniera dettagliata le fasi del processo trasfusionale, dalla donazione alla trasfusione al paziente ricevente. Nel corso del 2013 l'allegato tecnico relativo ai requisiti dei sistemi gestionali informatici dei ST è stato discusso e condiviso con il Dipartimento dei Sistemi informativi sanitari del MS. La bozza del decreto e dei suoi allegati è stata portata in discussione della Consulta tecnica permanente per le attività trasfusionali, che si è riunita due volte in seduta plenaria ed ha completato i lavori di revisione dei testi delegando un gruppo di lavoro ristretto coordinato dal CNS. I lavori di revisione si sono conclusi nel dicembre 2013.

Il CNS ha partecipato alle attività didattiche 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 2012/2013.

#### *Settore coordinamento Italian Cord Blood Network*

Sono sotto la titolarità del CNS la vigilanza, il coordinamento e il miglioramento continuo delle attività della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN) in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza. Nell'ambito delle funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della ITCBN, istituita con Decreto 18 novembre 2009, il CNS ha completato, congiuntamente al CNT, le visite di verifica delle Banche di sangue cordonale (SCO), finalizzate a verificare l'applicazione dei 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. Solo tre banche non hanno ancora completato le azioni correttive e sono in attesa di conseguire la certificazione. Il CNS, congiuntamente al CNT, ha svolto attività di consultazione tecnica con i professionisti responsabili delle Banche SCO e con il Registro italiano dei donatori di midollo osseo (IBMDR) attraverso audio-conferenze su argomenti tecnici e attraverso la realizzazione di un incontro di due giorni con i rappresentanti delle 19 banche di sangue cordonale operative in Italia in ottobre 2013 a Reggio Calabria. Nell'ambito del suddetto incontro, sulla base dell'analisi critica dei dati di attività della rete sono state stabilite le linee di indirizzo per le attività dell'anno 2014. In particolare, per potenziare le attività di rilascio delle unità cordonali, sia a livello nazionale che internazionale, è stato deciso di lavorare affinché tutte le banche della rete possano allineare i software di comunicazione con il registro nazionale IBMDR adottando un profilo di dati allargato definito nell'ambito del protocollo EMDIS-CORD. Il collegamento dell'IBMDR ad EMDIS-CORD (attivo con la Francia dal 2011 e con la Spagna dal 2013) ha portato ad un incremento delle unità rilasciate verso la Francia e verso gli USA dal 23 al 37% rispettivamente, ed è in corso la richiesta di condivisione dei dati tra Italia e USA. La rete ha anche condiviso la necessità di adottare un profilo di tipizzazione HLA estesa delle unità cordonali al bancaggio, che possa favorire la selezione delle stesse per il trapianto dei pazienti. La rete sta definendo le linee guida per la gestione omogenea e coerente della conservazione dedicata delle unità cordonali. Le linee guida sono volte ad uniformare i comportamenti sul territorio nazionale e a diffondere una modulistica standardizzata e comune a tutte le banche. Un altro ambito di attività è stato definire un protocollo comune per lo screening delle emoglobinopatie sul sangue cordonale. Tale obiettivo è stato condiviso anche con rappresentanti della Società Italiana Talassemie e Emoglobinopatie (SITE) e con la SIBIOC. Su questo argomento, attraverso la collaborazione delle due società scientifiche, la rete sta approntando la realizzazione di un esercizio di verifica esterna della qualità (VEQ) focalizzato su questa specifica e peculiare attività diagnostica. Sempre nell'ambito della standardizzazione degli esami finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, attraverso un progetto di ricerca coordinato con la Banca dell'Emilia-Romagna (ERCBB), la rete ha predisposto un protocollo operativo per lo svolgimento di due esercizi VEQ, che coinvolgeranno tutte le banche operative. 14 banche della ITCBN sono inoltre impegnate in un

progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. È stata anche ultimata la raccolta dei dati relativi ai costi delle Banche SCO. Sono proseguite le attività di coordinamento della Commissione multidisciplinare di esperti (commissione DDICO) per fornire pareri scientifici autorevoli sulle indicazioni cliniche alla raccolta delle cellule staminali del sangue cordonale, nell'ambito familiare del nascituro, in presenza di pazienti affetti da malattie che non sono ricomprese nella liste delle patologie con riconosciuta e consolidata indicazione al trapianto. Il percorso di ampliamento della lista delle patologie, per le quali è riconosciuta l'appropriatezza del trapianto di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, è ancora in corso per la richiesta di sottoporre la proposta, avanzata dalla Commissione, al parere del Consiglio Superiore di Sanità.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore continua a partecipare, in cooperazione con il CNT, alle attività di formazione degli ispettori nazionali nel campo delle cellule staminali emopoietiche. È stato realizzato un corso di formazione della durata di 3 giorni, in due edizioni successive, a cui hanno partecipato circa 50 ispettori qualificati nei mesi di settembre e novembre 2013. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di completamento.

#### *Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha realizzato gli esercizi di VEQ nell'ambito delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Sono stati approntati per l'anno 2013 quattro esercizi: Fase 1 (maggio), Fase 2 (giugno), Fase 3 (settembre) e Fase 4 (ottobre), che compongono il sesto Programma di VEQ sulle metodiche diagnostiche *Nucleic Acid Amplification Technology* (NAT) per la ricerca di HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA, con lo scopo di fornire a tutti i laboratori partecipanti un valido strumento per il monitoraggio della qualità dei saggi analitici e della competenza degli operatori che li effettuano. È stato anche realizzato l'esercizio VEQ SIERO-4 2013, articolato in 4 fasi da giugno a novembre 2013. Nell'ambito delle attività VEQ è stato anche organizzato uno studio di confronto inter-laboratori per la diagnostica NAT del WNV, che ha coinvolto i laboratori che, nella stagione estivo-autunnale 2013 hanno centralizzato i test WNV-NAT sulle donazioni raccolte nelle aree provinciali a rischio di trasmissione trasfusionale dell'infezione. Per tutti gli esercizi VEQ effettuati sono stati elaborati rapporti tecnici distribuiti a tutti i partecipanti. Dal 2008 ad oggi questa attività istituzionale ha coinvolto il 100% dei centri che effettuano lo screening NAT per HBV, HCV e HIV delle donazioni di sangue sul territorio nazionale e una partecipazione al 70% dei laboratori che effettuano i test sierologici. Hanno anche attivamente partecipato laboratori di ST esteri. Anche nel 2013 sono stati assunti provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Sulla base della situazione epidemiologica rilevata nella stagione 2012, il CNS ha condiviso le azioni da intraprendere con le regioni Veneto, Lombardia, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia e Sardegna, e con il MS. I dati di sorveglianza epidemiologica dei casi umani di malattia neuro-invasiva (MNI) da WNV hanno confermato il persistente interessamento della regione Veneto in merito alla circolazione del virus (Province di Treviso e Venezia), la persistenza del virus in Sardegna e Friuli-Venezia Giulia e la comparsa in Provincia di Matera. Complessivamente, sono stati registrati 39 casi confermati di malattia da WNV, di cui 30 in Veneto, 4 in Regione Friuli-Venezia Giulia (Province di Udine, Gorizia e Pordenone), 2 casi in Sardegna (Provincia di Oristano) ed 1 caso a Matera. Tutti i casi sono stati classificati come autoctoni. In conformità alle indicazioni contenute nel documento *West Nile Virus and blood safety: Introduction to a Preparedness*

*Plan in Europe*, versione finale del 30.05.2012, nonché alla luce della situazione epidemiologica pregressa (stagione 2012), è stata delineata per la stagione estivo-autunnale 2013 una linea di intervento basata sull'adozione di misure di sorveglianza attiva dei donatori di sangue, graduata sulla base del livello di rischio rilevato. In particolare sono state poste sotto sorveglianza attiva le province di Treviso e Venezia per la Regione Veneto, tutte le Province della Regione Sardegna, tutte le province della Regione Friuli-Venezia Giulia e la Provincia di Matera per la Regione Basilicata, mediante introduzione del NAT *testing* per WNV sulle donazioni di sangue ed emocomponenti dal 1° luglio al 30 novembre 2013; è stato anche raccomandato l'allestimento di sieroteche di campioni delle donazioni raccolte a far data dal 1° giugno 2013 presso i ST operanti nelle stesse aree provinciali con mantenimento dei campioni per almeno 60 giorni calcolati dalla data di prelievo. Nel corso della stagione si sono aggiunte alle misure di prevenzione alcune province della Regione Emilia-Romagna, che si è dimostrata essere interessata dalla circolazione del virus anche attraverso i puntuali e regolari riscontri della sorveglianza entomologica e veterinaria. Nel corso della stagione 2013 in CNS ha coordinato le comunicazioni tra i Servizi di sanità pubblica, i CRS e i ST e le UdR per mantenere aggiornato in tempo reale il sistema trasfusionale rispetto all'ampliamento delle province a rischio e alla conseguente estensione delle misure locali e nazionali per la prevenzione della trasmissione trasfusionale dell'infezione da WNV.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS supporta il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Il CNS sta inoltre lavorando alla stesura di un documento scientifico relativo alle infezioni post-trasfusionali, che possa coadiuvare la magistratura nella valutazione/interpretazione dei casi di risarcimento che gli vengono sottoposti. Il documento vuole fornire una base scientifica di riferimento, esplicitando per ciascuna malattia infettiva trasmissibile la patogenesi, l'evoluzione clinica e le possibilità diagnostiche in rapporto al momento del possibile contagio e le relative disposizioni normative vigenti.

#### *Settore di emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2011, 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 nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report triennali (2009-2011) di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 13/21) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 13/33). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Il numero maggiore di effetti indesiderati nei riceventi è la reazione febbrile non emolitica (NHFR), più frequentemente associato alla trasfusione di globuli rossi e piastrine, mentre le reazioni allergiche sono più frequentemente associate alla trasfusione di plasma e costituiscono il secondo effetto indesiderato per frequenza associato alla trasfusione di piastrine. Gli effetti indesiderati più gravi (imputabilità 2-3, gravità 3-4) hanno coinvolto l'apparato respiratorio e/o cardio-vascolare (7 TRALI, 4 TACO, 1 TAD) e sono state causate da incompatibilità ABO secondarie ad errori di identificazione del paziente (8,8%); il 38,2% è rappresentato da reazioni allergiche gravi. L'analisi delle reazioni indesiderate alla donazione ha

evidenziato in tutti gli anni considerati un rapporto (in termini di eventi %) maggiore e statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) di reazioni indesiderate alla donazione in aferesi rispetto a quella di sangue intero. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le sindromi vasovagali di tipo immediato (65,9%) e ritardato (11,4%), ematomi (8,3%) e parestesie da citrato (7,0%).

Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (first time o repeat tested), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e *Treponema pallidum* nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse e presentano un andamento costante o decrementi significativi ( $p < 0,01$ ) negli anni.

Nell'ambito della sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione, è stato avviato lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue. Lo studio si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di follow-up sui donatori positivi agli esami di biologia molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali.

È stato avviato lo "Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione" (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS. È stato definito e discusso il protocollo di studio insieme ai 6 ST partecipanti e distribuito il materiale inerente al progetto. Per garantire il confronto tra le diverse aree geografiche è stato scelto un campionamento stratificato per 3 aree con strati di pari numerosità per ciascuna area. Inoltre, si è tenuto conto della distribuzione nazionale per categoria di donatore rispettando la proporzione 75% e 25% tra donatori repeat e first time tested in ogni strato, con lo scopo di assicurare la rappresentatività nazionale della distribuzione dei donatori.

#### *Settore tecnico-scientifico*

Nel corso del 2013 sono proseguite le attività inerenti ai seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
  - Studio multicentrico Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del bleeding grado  $\geq 2$  in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto prevede l'arruolamento di un numero totale di pazienti pari a 828.
  - Studio multicentrico *In vitro* and *in vivo* studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), vs gold standard terapeutici;
  - Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Tuscia sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo e allo studio di farmaci plasmaderivati e ricombinanti. La sperimentazione finora condotta ha permesso di raggiungere interessanti risultati nell'ambito dei principali obiettivi di ricerca.
  - Raccolta e studio dei dati relativi all'attività di bancaggio di unità di sangue placentare per trapianto allogenico nelle banche italiane di sangue da cordone ombelicale – sviluppo dei

- sistemi qualità delle banche pubbliche italiane” in collaborazione con la Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico;
- Progetto “Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue” in collaborazione con la SIMTI;
  - Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna;
  - Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano.
- I progetti di ricerca in collaborazione con l'ISS:
- Progetto relativo alla caratterizzazione dell'espansione e immunogenicità di cellule eritroidi espanse *in vitro* da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento di EOMM.
  - Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di EOMM e con il 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 e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
  - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica.
  - Progetto “La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento Preparazioni di Riferimento” in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
  - Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.
- Progetti gestionali:
- Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche. In collaborazione con «Sapienza» Università –Roma, Facoltà di Economia e Commercio.
  - Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.

- Realizzazione di iniziative e progetti sulle tematiche della salute della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO. In collaborazione con l'Associazione Rete Italiana Città Sane WHO.
  - Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale 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 ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
  - Progetto di Full Health Technology Assessment sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".
- Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2013 sono stati organizzati i seguenti incontri:
- Workshop. L'errore trasfusionale ABO. Cosa fare e cosa evitare di fare.
  - Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze.
  - Corso di formazione valutatori nazionali. Regione Sicilia.
  - Convegno. L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia. Presentazione del Rapporto ISTISAN "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)".
  - Corso di formazione per Responsabili Assicurazione Qualità delle Strutture Trasfusionali.
  - Competent Authority Training of Inspectors in Europe (CATIE).
  - Corso di Perfezionamento e Corso di Aggiornamento in Economia e amministrazione del Coordinamento della rete trasfusionale e della rete dei trapianti per i funzionari e i collaboratori di amministrazione del CNS, del CNT e dei CRS (in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari).

#### *Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

- i risultati del lavoro di analisi dei consumi dei principali medicinali plasmaderivati in Italia pubblicati nel Rapporto ISTISAN 12/53 "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia (Anni 2007-2011)", primo lavoro scientifico nazionale in materia, sono stati presentati il 14 marzo 2013 nel corso di un Convegno tenutosi presso l'Aula Pocchiarri dell'ISS. L'evento ha rappresentato un'occasione di confronto per le Istituzioni (Ministero della Salute, ISS, AIFA), le Società Scientifiche del settore e le Associazioni e Federazioni di Donatori di sangue, le Aziende farmaceutiche sulle tematiche del governo, della sostenibilità ed eticità della produzione e del consumo di medicinali plasmaderivati.
- In qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha proseguito e portato a termine il progetto CCM sulla "Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze". Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base

del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l'accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura. I risultati del progetto sono stati presentati a livello nazionale ed europeo nel corso del meeting dell'11 luglio 2013, tenutosi presso l'Aula Pocchiari dell'ISS. Gli argomenti nazionali hanno interessato i rappresentanti e i professionisti delle istituzioni nazionali e regionali coinvolti nella gestione clinica e organizzativa delle malattie rare. A livello internazionale, l'evento ha permesso un approfondimento e un confronto tra i modelli di accreditamento e certificazione dei Centri e Servizi diagnosi e cura nei Paesi membri dell'Unione Europea. Inoltre, sono stati presentati gli *European Standards for Haemophilia Centres* sviluppati all'interno del progetto europeo *EUHANET project* ([www.euhanet.org](http://www.euhanet.org)), co-finanziato dall'*Executive Agency for Health and Consumers*, a cui il CNS ha contribuito come collaborating partner.

- In collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano ha avviato il progetto di ricerca finalizzato alla valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite, con particolare riguardo all'appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.
- Nell'ambito del "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, sono stati destinati in Afghanistan prodotti eccedenti i fabbisogni regionali e nazionali in base ai relativi progetti di ricerca con pazienti affetti da emofilia moderata e grave in base.
- Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia dei suddetti progetti di ricerca sia di accordi/programmi di tipo umanitario sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti". Sempre nell'ambito della cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale a fini umanitari, sono in fase di valutazione progetti di sostegno a diversi Paesi del Sud America, dell'Iran, e sono in corso di definizione accordi di collaborazione con il Ministero della Salute dell'Armenia.
- Nell'ambito delle attività previste dalla Legge e in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:
  - ha fornito supporto tecnico-scientifico alle regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;
  - ha fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute ai fini della valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni e le PA per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale;
  - ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni *ad hoc*, nell'ambito dei rapporti di collaborazione previsti dalla normativa con l'AIFA.
- Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

### Settore sistemi informativi

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del Sistema informativo dei ST (SISTRA) e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La promozione della donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è stata promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Sono stati realizzati 2 specifici momenti di monitoraggio nazionale, in collaborazione con le SRC per la formulazione del programma nazionale di autosufficienza previsto dall'art. 14 della Legge 219 del 21 ottobre 2005.

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2013. La programmazione della produzione di globuli rossi (GR) prevede un incremento di 14.625 unità, pari a +0,5% rispetto al 2012. Per quanto concerne i consumi, nel 2013 è previsto un decremento di 2.489 unità, pari a -0,1% rispetto al 2012. Anche nel 2013 si conferma una rilevante carenza di GR a carico di 2 regioni (Sardegna e Lazio), cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 65.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva nelle regioni storicamente autosufficienti di 84.000 unità. Pertanto, la produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici e il coordinamento in rete esercitato dal CNS, consentono di prevedere, anche per l'anno 2014, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Nel 2013, per la prima volta, tutte le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. Si ribadisce la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso agli ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva, con interventi programmati e incisivi. La programmazione per l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati prevede un incremento dell'invio di plasma pari a 1,4% (10.734 kg) rispetto al 2012, con indici regionali programmati diversificati. La maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e *off-label*.

I dati di attività trasfusionali relativi agli anni 2009-2012 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono state oggetto di diverse presentazioni in ambito scientifico e istituzionale e saranno oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi 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 fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa all'anagrafica dei referenti dell'emovigilanza (in totale 256), dei sistemi di gestione della qualità (175) e dei flussi informativi (173) sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 889 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità. Sono state rese disponibili aree di consultazione anche per le associazioni di volontariato, tali da consentire analisi di *benchmarking*.

Sono state ampliate le funzioni della Bacheca nazionale con la possibilità di estrarre i dati di consuntivo sul numero delle unità richieste e sulla percentuale di quelle rese disponibili considerando che sia le richieste che le disponibilità rimangono nella bacheca per tre giorni dopo i quali vengono cancellate automaticamente e possono essere reinserite. Nel corso del 2013 sono state richieste attraverso la bacheca 10.014 unità di globuli rossi, il 46% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 3.596 unità, acquisite da Lazio, Toscana, Abruzzo, Sicilia, Campania e PA di Trento.

È stata rilasciata e resa disponibile a tutte le regioni, PA e i ST delle Forze armate la versione del software per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni 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 ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle ST (ex art.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento al DL.vo n. 207 e al DL.vo n. 208 del 6 novembre 2007". Il progetto, coordinato dalla regione Emilia Romagna e dalla Toscana in sinergia con il CNS e la regione, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate *ad hoc*. Sono state tenute a Bologna e a Roma complessivamente tre giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto inoltre in entrambe le sedi sono stati effettuati singoli incontri le SRC e i borsisti loro assegnati per concordare le strategie per l'avviamento e la realizzazione del progetto.

Nel maggio del 2013 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2012 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale del 16 maggio 2013. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 84.006 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 13.871.222 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2012 sono stati inseriti in SISTRA. In particolare sono state approvate 519 cessioni e solo 2 sono ancora in fase di approvazione e dovranno essere approvate entro il 30 marzo 2013.

Anche nel 2013, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ a cui hanno partecipato sia laboratori italiani che internazionali, per la ricerca dei marcatori infettivi strategici in medicina trasfusionale con metodiche sierologiche e di biologia molecolare.

Il progetto congiunto tra Ministero della Salute, CNS e regione Puglia sull'applicazione dei requisiti normativi relativi all'implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con SISTRA, si è concluso con la realizzazione degli ultimi due corsi di formazione intitolati "La gestione dell'Emovigilanza con SISTRA". I corsi, realizzati in ripetute edizioni sul territorio nazionale e rivolti ai coordinatori e ai referenti informativi regionali, sono stati fonte d'informazione e formazione sulle funzionalità del sistema di rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale. Nel 2013 si sono svolti i corsi, per regioni, nelle seguenti località: Cagliari per la regione Sardegna e l'evento conclusivo a Bari cui hanno partecipato tutti i responsabili delle SRC.

#### *Settore comunicazione e formazione*

Nel corso del 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- Progetto 'Globulandia. Un'avventura in rosso', mostra itinerante ideata dal CNS e allestita insieme al partner Rete Citta Sane della WHO con l'obiettivo di raggiungere scuole di livello medio inferiore e superiore, nonché pubblico generico di ogni età, e gettare le basi di una consapevolezza sull'importanza della donazione di sangue volontaria, come gesto di salute e solidarietà. Nel corso del 2012-2013 è stata ospitata da nove comuni italiani:
  - Modena presso la sede di Palazzo dei Musei dal 10 al 21 ottobre 2012;
  - Genova in occasione del Festival della Scienza 2012 presso la Biblioteca Universitaria di Genova ex Hotel Colombia Excelsior dal 25 ottobre al 5 novembre 2012;
  - Padova presso il Centro Culturale Altinate/San Gaetano dall'11 al 22 marzo 2013;
  - Massa presso la Villa della Rinchiostra dal 15 al 19 aprile 2013;
  - Milano presso il Museo della Scienza e della Tecnica dal 3 all'11 maggio;
  - Roma presso l'Ospedale Carlo Forlanini dal 14 al 21 giugno 2013;
  - Pietrasanta (LU) in occasione del Festival della Salute presso la Chiesa di Sant'Agostino dal 26 al 29 settembre;
  - Torino presso Centro Giovani Cecchi Point - Hub Multiculturale dal 4 al 16 novembre;
  - Udine presso la Sala Ajace dal 20 al 29 novembre 2013;
  - Foggia presso l'Istituto Notarangelo dal 2 al 6 dicembre 2013.

Il percorso, con la guida di animatori esperti, accompagna alla scoperta del sangue ed è completato dall'area Bellessere dove i visitatori possono mettersi alla prova su tapis-roulant e cyclette per misurare la loro performance atletica e capire cosa succede al sangue sotto sforzo, migliorando la consapevolezza sull'importanza degli stili di vita e su come mettere in pratica un programma piacevole e salutare per farsi e mantener(si) buon sangue. La novità inserita nella mostra è nella sezione GAMES ON, dedicata agli esploratori della nostra "avventura in rosso", che preferiscono il mondo digitale: potranno sfidarsi per costruire più rapidamente il puzzle Globulandia, abbinando le tessere con le icone che guidano alla scoperta dell'uso del sangue in medicina nel percorso storico dagli Egizi ai giorni nostri. L'applicazione, studiata dal gruppo del Politecnico di Milano che cura questa parte, si può scaricare gratuitamente per Apple e Android. La mostra è stata insignita del "Premio nazionale comunicazione, nuovi media e informazione per la salute" all'interno del Festival internazionale del giornalismo della Regione Umbria.

- *World blood donor day* - 14 giugno 2013. In occasione della Giornata mondiale del donatore di sangue che si celebra annualmente il 14 giugno, il CNS, in sinergia con le Associazioni e Federazioni di volontariato del sangue e all'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma, ha aperto al pubblico di Roma e del Lazio la mostra espositiva itinerante 'Globulandia: un'avventura in rosso'. L'inaugurazione è avvenuta il giorno 14 giugno 2013 alla presenza del Ministero della Salute, On. Beatrice Lorenzin ed è stata seguita dall'incontro "La giusta armonia tra dono e cura. L'equilibrio efficiente del sistema trasfusionale" con relazioni di: Giuliano Grazzini, Direttore del CNS; Maria Cristina Martorana, Direttore ff SRC Lazio;

Aldo Morrone Direttore Generale Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini; Aldo Ozino Caligaris, Presidente Fidas e Coordinatore pro tempore CIVIS.

- Festival della Scienza 2013 - Al Festival della Scienza di Genova, dal 23 ottobre al 3 novembre 2013, il CNS ha presentato *The Art Side of Blood: un Blood Beauty Contest* per i ragazzi in visita così organizzato:
  - *make-up room*: laboratorio con un set di “trucchi del mestiere” come inedita tavolozza per comporre quadri o forme che lascino intravedere o creino la suggestione della trama cellulare o delle spettacolari sembianze dei meccanismi di difesa del nostro organismo attaccato da virus e patogeni e di qualche altra dinamica che accade a nostra insaputa mentre conduciamo la nostra vita;
  - *fashion showroom*: laboratorio per i più trend-setter con ago, filo, bottoni, lustrini e tutto quanto fa “moda” per far sfilare sui manichini i loro capi cell-style. T-shirt, scarpe, jeans, accessori da ripensare con un tocco di magia e visionarietà introspettiva;
  - *discovery lab*: laboratorio per scienziati e futuri ricercatori con garze, reagenti, vetrini, cerotti per proporre e convincere gli altri visitatori a promuovere la loro piccola installazione di sci-art;
  - conference room: al termine del percorso espositivo e prima dei laboratori, una didattica divulgativa su ciò che è il sangue, i suoi corpuscoli, la morfologia e le anomalie genetiche o di crescita che possono alterarne la composizione, ma anche le grandi speranze che, grazie alla perseveranza dei ricercatori, si affacciano quotidianamente sulla scena della prevenzione, cura e assistenza alle patologie ematologiche.

Grazie alla collaborazione con l’Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi, durante i giorni di apertura al pubblico, è stata realizzata una bellissima e affascinante lettura del sangue come “carrier di informazioni”, curata dal Prof. Carlo Ventura, ordinario di biologia molecolare presso il Dipartimento di Medicina specialistica, diagnostica e sperimentale, Università di Bologna.

Il CNS in questa edizione ha avvicinato anche il mondo dei social network: la mostra in esposizione in occasione del Festival della Scienza di Genova è stata raccontata e condivisa su Facebook e Twitter. Il WEB Live Team di Citta in Internet che ha lavorato in diretta nelle giornate di apertura e poi in remoto, ha raccolto post e commenti inviati da animatori e visitatori: Twitter (87 tweet; 205 follower; 36 foto; 5 video; 435.000 utenti raggiunti; 38 retweet; 26 tweet aggiunti ai preferiti; 23 menzioni); Facebook (3237 amici (+10%); 46 post; 6 album di foto pubblicati; 30 foto pubblicate; 5 interviste; 260 like; 68 condivisioni).

## 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.

## Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della CE. Propone modelli organizzativi e linee guida di accreditamento 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 Legge 1° aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto, a norma dell'art. 8, comma 2, Legge 91/1999, dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

- Trapianto di organi. Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.
- Trapianto di tessuti e cellule. Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DL.vo 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).  
Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.
- Sistema Informativo Trapianti (SIT). Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla Legge 91/1999 art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".
- Ufficio servizi informatici. Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del problem solving.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

- Ufficio comunicazione. Come previsto dalla Legge 91/1999 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della donazione e dei

trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

- Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.
- Infine, afferisce alla Direzione Generale l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

## Resoconto attività 2013

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- Avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitoraggio, controllo e prevenzione del rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruzione di filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificazione dell'assistenza attraverso piani di *hub e spoke*.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione follow-up.
- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- Controllo e sorveglianza degli "Istituti delle cellule e dei tessuti".
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, *banking* e trapianto di tessuti.

- Raccolta dati e verifica flussi di attività *import/export* tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN)
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.

Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:

- Sviluppo accordi internazionali con Cina, Grecia, Malta, Slovacchia e Serbia per la cooperazione nei seguenti ambiti: organizzazione delle reti e dei sistemi, sicurezza, qualità; formazione degli operatori, ecc.
- MTN.
- FOEDUS *Joint action (Facilitating exchange of organs donated in EU Member States)*. L'azione di cui il centro è promotore, ha due obiettivi principali: individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali e creare strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra Paesi in particolare.
- ACCORD (*Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union*). L'azione congiunta ACCORD è cofinanziata dalla Direzione Generale Health and Consumer Protection della Commissione Europea nell'ambito del programma *Public Health* ed è coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad essere responsabile della diffusione dei risultati complessivi del progetto, gestirà dei gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.
- Sviluppo degli obiettivi contenuti nell'Accordo WHO per la realizzazione di "NOTIFY", selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti.
- EURO CET128. Progetto europeo in fase di realizzazione che ha quale scopo quello di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati Membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei *tissue establishments*.

## Descrizione delle aree

### Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:

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

## **Area medica**

Si occupa di:

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

## **Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali**

Si occupa di:

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

## **Area sistema informativo trapianti**

Si occupa di:

- Gestione sistema informativo trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- *Privacy* e sicurezza informatica
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

## SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario nel vecchio ordinamento dell'ISS 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.

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 API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi formativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

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 2013

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

### Settore I – Servizio Biologico

Nel 2013 il Servizio Biologico ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2012-2014. 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 dispositivi medici 628 unità di campione. È proseguito il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.
- Attività ispettiva: gli ispettori del Servizio Biologico, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di API, di gas medicinali, e di MTA destinati a sperimentazione clinica e/o terapie avanzate.
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: il personale del settore ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 165 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/2001).
- Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (saggi di sterilità, LAL test e saggio dei pirogeni) è effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL dell'EDQM e nel corso del 2013 il Servizio Biologico ha ricevuto la nuova certificazione a conferma del mantenimento degli standard di qualità previsti dalle norme UNI/EN/ISO 17025.
- Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto 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 dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei 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 di formazione previsti dal DL.vo 81/2008: titolo X, rischio biologico. Nel corso del 2013 il personale del Servizio Biologico ha partecipato al Twinning Italia/Turchia/Bulgaria: *Quality control Tests for Human Vaccines and Sera* finanziato dall'UE.
- Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del Servizio Biologico sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto 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: “Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'*uptake* dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157: H7”. Nel corso del 2013 è stato messo a punto il metodo *Real Time PCR* per lo studio dell'espressione genica dei cloni costruiti nel 2012. Sono stati effettuati i primi esperimenti di valutazione di espressione del ceppo *wild type* e dei cloni mutanti mancanti del gene *sodC* cromosomale o dei due geni omologhi di origine fagica. Tali studi sono stati effettuati in diverse condizioni di crescita (plantonica o biofilm) ed hanno evidenziato il diverso comportamento e il ruolo non ridondante dei tre geni, ruolo già emerso nel corso degli studi precedenti mirati ad evidenziare le caratteristiche chimico-fisiche delle proteine da essi prodotte.

### Settore II – Servizio Sperimentazione Animale

- Attività istituzionale: secondo quanto prescritto dal DL.vo 116/1992, il Servizio Sperimentazione Animale (SA) svolge attività di coordinamento degli esperti che valutano le richieste di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale. Nel corso dell'anno 2013,

sono inviate dal Ministero della Salute, Ufficio VI – Benessere Animale, 355 richieste di autorizzazione per 383 progetti valutati.

- Attività di formazione: il personale laureato del Settore ha svolto attività di formazione sia presso strutture esterne che in Istituto; ha svolto attività di docenza presso altre Strutture quali l'Università di Siena (Corso di Perfezionamento Scienza degli animali da laboratorio e 3Rs), 8° Corso Scienza degli Animali da Laboratorio (accreditato FELASA) organizzato dal CNR, EBRI e Università di Tor Vergata e i Corsi per Ispettori del Ministero della Salute – Stabilimenti Utilizzatori di animali utilizzati ai fini scientifici (ID RM 1/2013) 10-11 settembre ;

Presso l'ISS, il Settore ha organizzato, in collaborazione con l'AORN Cardarelli di Napoli e con l'Università Federico II di Napoli un Corso per personale tecnico che opera nel settore della sperimentazione animale (9-10-11 ottobre/14-15-16 ottobre) e in proiezione interna, un Corso di formazione teorico pratico per il personale ISS che utilizza animali da laboratorio (3 luglio). Infine ha partecipato al Corso di formazione specifica per i lavoratori organizzato dalla Direzione Generale ISS “Il rischio in laboratorio e in ufficio: identificazione e prevenzione (17 ottobre, 21 novembre, 27 novembre, 16 dicembre).

Inoltre il Settore ha svolto attività di tutoraggio nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Scienza degli Animali da laboratorio dell'Università di Napoli e di Camerino.

- Attività di ricerca: il Settore SA per le specifiche competenze, da anni, ha in corso collaborazioni tecnico scientifiche con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOMM e SPVSA) che hanno prodotto una serie di pubblicazioni.

In particolare, le linee di ricerca svolte nel corso dell'anno 2013 sono state: studio del meccanismo di azione della trascrittasi inversa endogena (Reverse Transcriptase, RT) nella tumorigenesi e progressione tumorale, sia su cellule tumorali *in vitro*, che su modelli murini di tumori alla mammella (Murine Mammary Tumor Virus, MMTV), tramite l'utilizzo di farmaci inibitori dell'RT. In questo ambito è in fase conclusiva lo studio della combinazione degli inibitori di RT con gli inibitori delle pompe protoniche. Tale collaborazione prevede anche lo studio del ruolo dell'RT nella genesi e rilascio delle nanovesicole (exosomi) circolanti nei tumori e nell'utilizzo di quest'ultimi come veicolo per il trasferimento “orizzontale” di nuove informazioni genetiche.

In fase conclusiva la collaborazione con la *John Hopkins University* (Baltimora, USA) sulla mappatura genomica degli eventi di retrotrasposizione, mediati dall'RT, sia nei tumori umani che nel modello murino (MMTV) e lo studio del ruolo dell'RT nello sviluppo embrionale, in particolare, analisi dei livelli di espressione dell'RT e mappatura dei nuovi eventi di retro trasposizione durante le fasi precoci pre-impianto.

## Descrizione dei Settori

### Settore I – Servizio 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 dispositivi medici. 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 del Servizio Biologico 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 dal Servizio Biologico sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive comunitarie (DL.vo n. 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/2003, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/2008 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica e del sistema di *uptake* dello Zn in *E. coli*.

## **Settore II – Servizio 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 E ATTIVITÀ EDITORIALI

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

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica e la LAN (*Local Area Network*, rete in area locale) dell'Istituto. 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 e 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 e elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia.

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

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

### Resoconto attività 2013

Nel corso dell'anno 2013 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

#### *Settore Informatico*

Oltre le attività istituzionali già illustrate nelle precedenti relazioni, nel corso del 2013 sono state dedicate tempo e risorse allo sviluppo, implementazione e *testing* di un'infrastruttura di *storage*.

È continuato il processo di virtualizzazione dei server per limitare la proliferazione di questi ultimi, consolidare i dati, risparmiare e accelerare i processi di standardizzazione e ridurre i costi operativi.

È continuata l'opera di aggiornamento della rete dell'ISS, essenziale per garantire un servizio in linea con le sempre maggiori esigenze che caratterizzano un ente di ricerca come l'Istituto, in particolare per i servizi di bioinformatica. Nel dettaglio, sono iniziati investimenti significativi per la gestione del Centro Stella al fine di implementare le funzionalità e la sicurezza delle trasmissioni. Tale attività terminerà nel primo semestre del prossimo anno.

È in fase di studio avanzato la possibilità di fornire un servizio di *file hosting* e sincronizzazione automatica di file tramite web su piattaforma *cloud* interna all'ISS, tale software permetterà all'utenza dell'ISS la condivisione di file, particolarmente utile per lo scambio di dati digitali di grandi dimensioni.

Adozione di un software *open source* per il supporto e la gestione dell'Open Access ovvero della pubblicazione dei dati prodotti dalla ricerca, come le pubblicazioni e in senso più generale di tutti i contenuti digitali svincolati da restrizioni legate alla proprietà intellettuale.

È stato implementato il sistema informatico per il controllo di gestione dell'ISS. Tale strumento è un tipico strumento di government, di monitoraggio e di valutazione e risponde ad esigenze informative interne a supporto degli organi decisionali.

È stato sviluppato il software GRIUT, ovvero il sistema utilizzato per la gestione degli interventi tecnici in particolare nell'ambito della sicurezza e manutenzione. Il software consente di assegnare dei ticket di segnalazione a ciascuna delle domande ricevute, rendendo molto più semplice la gestione delle richieste di assistenza e gli altri scambi di informazioni con gli utenti, nonché il monitoraggio dello stato di avanzamento dell'intervento. Questo software è stato sviluppato per esigenze dell'Ufficio Tecnico.

Analogamente al GRIUT e con la stessa filosofia è in corso lo sviluppo del software GRISI per la gestione delle richieste di assistenza informatica e supporto alle installazioni software indirizzate al Settore informatico da parte dell'utenza interna.

Il software per la gestione di tutte le attività di controllo, valutazione e pareri, a pagamento e non, è in fase di test da parte degli utilizzatori e diverrà pienamente operativo durante il primo semestre del 2014. Ad integrazione verrà sviluppato un cruscotto per la tracciabilità delle attività suddette.

Per quanto riguarda la bioinformatica si è continuato nelle attività di:

- Sviluppo software dedicati alla problematica delle biobanche;
- Implementazione del software di diagnostica per immagini;
- Manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

#### *Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2013 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online (oltre 600 ricerche bibliografiche) e di fornitura di documenti non reperibili in Italia (oltre 1.200 articoli ordinati per l'utenza interna ed esterna). Ha collaborato con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il CNMR, svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida e reperendo la relativa documentazione originale: nel 2013 sono state pubblicate le linee guida sul trattamento della psoriasi, sulla diagnosi e terapia della malattia di Parkinson e sull'aniridia congenita. Ha collaborato con il CSC svolgendo numerose ricerche su archivi online specializzati nel settore. Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>, aggiungendo oltre 300 nuovi record alla base di dati e aggiornando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi. Ha partecipato al partenariato *Grundtvig* finanziato dall'UE "Health literacy and health education fostering participation and improving women's and men's health" e ha organizzato nel mese di aprile 2013 il quarto meeting presso l'Istituto, come previsto dal progetto stesso.

Ha presentato come unità operativa al progetto “Health literacy and patient empowerment through the development of an e-health information system” che è stato finanziato dal Ministero della Salute (bando ricerca finalizzata 2010), curando la progettazione di un portale web dedicato al cittadino e al paziente e catalogando numerose risorse nel settore sanitario, in collaborazione con il Settore informatico e Sapienza Università di Roma.

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, anche finalizzata all’elaborazione di linee guida; ha partecipato a corsi ECM organizzati da aziende ospedaliere e ordine dei medici, anche con modalità di formazione a distanza; ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati, per un totale di 53.182 termini tradotti. Da segnalare che la terminologia MeSH nel corso del 2013 è stata adottata dall’ISO come standard per la catalogazione di documentazione biomedica.

È proseguita nel corso del 2013 la collaborazione con il Gruppo interdipartimentale Autismo dell’ISS.

Ha preso parte a due riunioni della *Civil Society Platform on Multilingualism* della Commissione europea (marzo e ottobre 2013).

Ha collaborato con la rete REI (Rete per l’eccellenza dell’italiano istituzionale) <http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/>, fornendo assistenza ai traduttori della UE per la traduzione di terminologia scientifica.

Ha organizzato presso l’Istituto un seminario internazionale di bioetica (luglio 2013), e un workshop su PubMed e altre banche dati in medicina, in collaborazione con Sapienza Università di Roma (aprile 2013).

Ha presentato relazioni a convegni nazionali e internazionali.

Partecipa alle attività dell’EAHIL (*European Association of Health Information and Libraries*) di cui è membro eletto dell’*Executive Board* (2013-2016). Ha ricevuto l’incarico, insieme alla Biblioteca dell’ISS, di organizzare la conferenza EAHIL del 2014, incarico che ha comportato numerosi compiti nel corso dell’anno, tra cui la realizzazione del meeting del comitato scientifico del convegno stesso nel mese di dicembre 2013 del 2014.

#### *Settore Biblioteca*

Nel corso del 2013 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- acquisizione e gestione di 500 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli;
- acquisizione e gestione di oltre 9.000 periodici in formato elettronico e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici AtoZ;
- gestione dei contratti consortili per l’accesso a banche dati bibliografiche e testuali;
- gestione dei prestiti per il personale interno dell’Istituto (134 prestiti, 158 solleciti);
- fornitura dei documenti per richieste provenienti dall’esterno (1.399, di cui 404 a pagamento);
- fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell’Istituto (695);
- catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti;
- aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici (ACNP);
- collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario MeSH e per la base dati di bioetica Sibil;
- gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO sia in lingua italiana che in lingua inglese;
- 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;
- organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno 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” (14-16 ottobre), rivolto a 24 operatori del Servizio Sanitario Nazionale;
- ciclo di 12 Seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative disponibili;
- partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione;
- sviluppo e gestione del progetto “BIBLIOSAN 2.0”, finanziato dal Ministero della Salute con creazione di un apposito sito web e aggiornamento continuo dei contenuti;
- organizzazione dell'VIII Workshop BIBLIOSAN “Ricerca biomedica e pubblicazione dei risultati: la sostenibilità dell'Open Access” (Auditorium Ministero della Salute, 4 dicembre 2013).

#### *Settore Attività Editoriali*

Nel corso del 2013 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni editte dall'ISS, su supporto cartaceo e online: *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti e Congressi ISTISAN*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici* e altre pubblicazioni. Si riscontra un aumento del numero di articoli presentati agli *Annali*, l'istituzione di un Comitato scientifico per il *Notiziario*. La pubblicazione dei rapporti e delle altre testate è proseguita con regolarità, rafforzando la diffusione online.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, ove possibile per motivi di copyright. A sostegno dei principi dell'accesso aperto, nel marzo 2013 il Presidente dell'ISS ha firmato il position paper sull'accesso aperto ai risultati e ai dati della ricerca scientifica in Italia, siglato dai principali enti di ricerca italiani e dalla CRUI. L'archivio digitale DSpace ISS favorisce l'attuazione della recente normativa italiana sul deposito delle pubblicazioni scientifiche in archivi elettronici istituzionali (Legge 7 ottobre 2013, n. 112, art 4).
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS e a fini storico-documentari
- Attività di cooperazione internazionale. Nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS, Dipartimento AMPP, il SAE, come parte dell'Unità Operativa ISS del progetto, ha svolto attività di disseminazione scientifica e formazione sulla prevenzione della patologia da amianto nei paesi dove l'uso dell'amianto è ancora consentito, con particolare riferimento all'America Latina. È stato prodotto il Rapporto ISTISAN 13/31 (in inglese e spagnolo) anche in vista della partecipazione a due iniziative previste nel 2014 in Colombia/Bogotà e in Ecuador/Quito. Il SAE ha preso parte ai lavori preparatori dell'accordo quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS, l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione e gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario della Regione Lazio (DEPLazio) e la Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE) di Quito/Ecuador per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso

aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute. Le attività previste dal suddetto accordo prenderanno avvio nel 2014.

- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale.

È stata ultimata la ricognizione, lo studio e la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali.

È proseguita la scansione delle foto storiche ISS in previsione di acquisire un programma professionale di catalogazione compatibile anche con la visualizzazione, la ricerca e l'eventuale acquisto (in modalità *e-commerce*) delle fotografie su piattaforma web.

Nella serie *I video storici dell'Istituto Superiore di Sanità* è stato realizzato il video "Quando la stampante suonava Bianco Natale. Intervista a Gino Farchi sui primi calcolatori utilizzati in ISS".

È proseguita la collaborazione con l'Accademia delle Scienze detta dei XL per uno studio congiunto della figura del Prof. Marini Bettolo, già Direttore dell'ISS e presidente dell'Accademia delle Scienze. (Convenzione "Valorizzazione del patrimonio storico-culturale dell'ISS. Il curaro degli Indios da veleno a farmaco"). Nel quadro di tale collaborazione, è stato curato pubblicato il volume "Il curaro degli Indios da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo" (collana *I beni storico-scientifici dell'ISS*).

La valorizzazione dell'identità storica dell'ISS è stata oggetto di due congressi organizzati dal SAE che, per l'occasione, ha curato anche l'allestimento di mostre fotografiche a carattere storico: il V Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità" (6 maggio 2013); il Convegno "19 luglio 1943 – 19 luglio 2013 Il bombardamento di San Lorenzo colpisce anche l'Istituto Superiore di Sanità" (18 luglio 2013).

È in corso la preparazione di un volume storico sul Laboratorio di Fisica.

- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo e la proiezione di video promozionali delle attività ISS: 7<sup>a</sup> edizione Europrevent (Roma); 9<sup>a</sup> edizione Nanoforum (Roma); 5<sup>a</sup> Conferenza Nazionale sulla Formazione Continua in Medicina (Roma); 8° Forum Risk Management in Sanità (Arezzo); 2° Congresso della Corte di Giustizia Popolare per il diritto alla salute (Rimini).

- Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole in collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti di AMPP, MIPI, CNESPS e FARM e il Centro Nazionale ONDICO. È stata organizzata la terza edizione dell'iniziativa dal titolo "I martedì scuola&salute", con una serie di incontri di informazione destinati ai docenti delle scuole per fornire spunti per un'azione didattica.

Nell'ambito del Progetto di ricerca finalizzata "L'analisi integrata rischio-beneficio come strumento di supporto e valutazione delle strategie di educazione alimentare", finanziato dal Ministero della Salute, il SAE ha collaborato con il Dipartimento SPVSA nel gruppo di lavoro impegnato nella comunicazione e divulgazione rivolta alle scuole per organizzare il Convegno "Latte e dintorni, incontro con gli studenti delle scuole superiori sul tema dei rischi e benefici correlati al consumo di latte" (9 maggio 2013). Nell'ambito del progetto è stata pubblicata la Dispensa per le scuole "Latte & dintorni: rischi e benefici correlati al consumo di latte".

È proseguita la partecipazione al Progetto europeo "e-Bug", in collaborazione con il Dipartimento MIPI. In occasione del progetto, il SAE ha portato avanti l'aggiornamento, tramite traduzione e adattamento al contesto italiano, del sito web [www.e-Bug.eu](http://www.e-Bug.eu).

- Partecipazione attiva ad eventi e manifestazioni congressuali di interesse per il settore, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL), con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività. In sinergia con altri settori del SIDBAE, il SAE ha collaborato alle prime fasi di organizzazione della 14<sup>th</sup> EAHIL Conference "Divided we fall, united we inform - Building alliances for a new European cooperation" (Roma 11-13 giugno 2014).  
Il SAE ha partecipato al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo BRIF and journal editors ha continuato la sua attività di sensibilizzazione degli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Sempre in ambito BRIF è stato organizzato il seminario "Standardize bioresources citation in journal articles" (21 giugno 2013) presso l'ISS, cui hanno partecipato anche importanti editor di riviste internazionali.  
Il SAE ha organizzato un seminario sulla *health information literacy* nell'ambito della Conferenza internazionale ECIL "European Conference on Health Information Literacy" (Istanbul il 22-23 ottobre 2013).
- Organizzazione, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare, del quinto concorso artistico-letterario "Il volo di Pegaso": pubblicazione del volume contenente gli elaborati presentati al Concorso e l'allestimento di una mostra. La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE).
- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica".
- Partecipazione alla task force italiana del Progetto europeo MedOAnet (*Coordinated Open Access policies and strategies in Mediterranean Europe*, [www.medoanet.eu](http://www.medoanet.eu)) per contribuire alla definizione di una normativa italiana per l'accesso aperto alle pubblicazioni e dati della ricerca.
- Partecipazione ai lavori dell'ESCO Reference Group "Healthcare and social work activities", in collaborazione con il Settore Documentazione ISS, per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni in ambito sanitario finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion* e *DG Education and Culture*).
- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica ed il Calcolo Automatico) per la realizzazione di un modulo di certificazione ECDL (*European Computer Driving Licence*) e l'organizzazione di attività formative per gli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico.
- Partecipazione al Progetto CASA (*Cohort of African People Starting antiretroviral therapy, an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia*, coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS), per offrire supporto didattico (in modalità *e-learning* e presenziale) in materia di comunicazione scientifica.

## 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 e 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. Partecipa alle attività nazionali di fornitura dei documenti (Servizio NILDE) e di catalogazione e localizzazione dei periodici (ACNP). È inoltre coinvolta, con un ruolo centrale, nel Sistema BIBLIOSAN per la condivisione delle risorse tra i 56 istituti di ricerca afferenti al Ministero della Salute.

## Settore IV – Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e *ISTISAN Congressi*, *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));
- progetti europei e nazionali;
- cooperazione internazionale finalizzata alla promozione dell'accesso aperto e della diffusione dell'informazione scientifica in salute pubblica;
- 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 2013, è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN (13/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2012", 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.

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 2013 è stato fornito supporto alla trasmissione della documentazione richiesta per l'erogazione del finanziamento all'ISS nell'ambito del Bando 2011-2012 Ricerca Sanitaria

Finalizzata del Ministero della Salute e Giovani Ricercatori e sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Bando per la Ricerca Sanitaria Finalizzata 2011.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2013 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative alla presentazione delle "lettere d'intenti" e la successiva trasmissione ufficiale al Ministero della Salute dei progetti ritenuti congrui.

Nel corso del 2013, in seguito alla firma del decreto di nomina del Comitato Scientifico per la sperimentazione sul metodo Stamina da parte del Ministro della Salute, la Segreteria ha fornito supporto alla organizzazione delle riunioni del Comitato tenutesi presso l'ISS e al fitto scambio di comunicazioni tra i suoi membri. Inoltre, la Segreteria è stata coinvolta nella conservazione di tutta la relativa documentazione prodotta.

Nel corso del 2013, inoltre, la Segreteria ha offerto la sua collaborazione al Gruppo di Lavoro Interdipartimentale ISS istituito per svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema MUOS (*Mobile User Objective System*) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL).

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.

## 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 e elaborate pubblicazioni.

### Resoconto attività 2013

#### *Formazione*

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2013, i Dipartimenti/Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 61 corsi residenziali (con o senza crediti ECM), per un totale di 1.734 partecipanti.

Nell'anno 2013 sono stati attivati due corsi FAD che termineranno a fine marzo 2014, si è inoltre svolto un corso FAD iniziato alla fine del mese di ottobre 2012 e terminato a fine giugno 2013, il quale ha registrato un numero complessivo di 1.083 partecipanti.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2013 sono state organizzate 59 manifestazioni con circa 6.000 partecipanti.

Al progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", hanno aderito e collaborano 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma.

È continuata la collaborazione con il Ministero della Salute nell'ambito dei Disturbi del comportamento alimentare con l'organizzazione di un apposito convegno nazionale.

È stata attivata una collaborazione con Ministero della Salute in relazione al Work Package sulla valutazione globale della *Joint Action EU SHIPSAN ACT* della Commissione Europea.

È stata attivata una convenzione per la formazione abilitante alla Dirigenza di struttura complessa (DSC) ai sensi del DPR 484/1997 per i DSC della Regione Piemonte.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con l'Università di Medicina di Firenze e con FADOI nell'ambito del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

È stato siglato un accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

#### *Attività di ricerca*

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici e tecnologie FAD) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

### *Attività internazionali*

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocini proseguiti con i Paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione e in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale inclusa l'attivazione di un *Memorandum* di collaborazione con la struttura del Governo Israeliano (MATIMOP) incaricata del trasferimento tecnologico dalla ricerca ai processi produttivi.

## **Ufficio Stampa**

In ottemperanza alla Legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2013, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 33 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 1500 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 2026 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.

L'Ufficio Stampa ha promosso un progetto, finanziato dal Ministero della Salute, dal titolo: "Realizzazione di una iniziativa editoriale online". L'obiettivo prioritario del progetto è stato quello di informare in modo semplice e corretto la collettività sui problemi connessi alla salute. Il progetto editoriale ha prodotto nel portale del Ministero della Salute le schede informative sulla salute secondo una mappa concettuale concordata con il Ministero (visibile sul sito del Ministero ([www.sanita.gov](http://www.sanita.gov))).

Le schede sono state redatte in stile divulgativo in base a contenuti basati su *Evidence-Based Medicine* (EBM), valorizzando risorse e fonti già esistenti tra Ministero, ISS e altri enti dell'SSN. Corredate di un adeguato materiale grafico multimediale e di elementi paratesto compresi i codici MESH, TAG e la tassonomia del portale del Ministero per favorire la ricerca e l'*enquire*. In particolare le schede riguardanti le malattie sono state trattate secondo i seguenti aspetti: sintomi, cause, diagnosi, trattamenti terapeutici, complicanze, prevenzione e riferimenti epidemiologici.

Le schede delle malattie integrano e sono correlate alle schede in materia di livelli essenziali di assistenza e a quelle in materia di prevenzione. Per una corretta valutazione dei contenuti tutti i testi sono stati supervisionati dagli esperti dell'ISS e delle strutture dell'SSN.

Su i vari argomenti di medicina trattati, le patologie rare hanno avuto una cura specifica nell'informare e sensibilizzare la collettività.

L'Ufficio Stampa in questa sezione ha realizzato in particolare "Con gli occhi tuoi", una videofavola i cui destinatari privilegiati sono stati in particolare gli studenti delle Scuole Primarie. La videofavola è stata realizzata insieme a insegnanti e allievi attraverso laboratori nelle classi che includevano attività di formazione, scrittura e disegno.

Visibile online sul portale del Ministero ed è a disposizione di tutte le scuole che potranno scaricare dal portale la “guida all’uso” e ripetere con i relativi materiali didattici l’esperienza nelle classi.

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. 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 3 esplica in numeri l’attività svolta dall’ufficio stampa nell’anno 2013.

**Tabella 3. Attività svolta dell’Ufficio Stampa nel 2013**

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	33	
Cartelle Stampa	10	
Interviste audio e video	395	
Agenzie Stampa nazionali	1520	
Rassegna Stampa	37820	(articoli lavorati)
Primi Piani ISS	2026	(articoli sulle testate)
	865	(articoli sulle maggiori testate)
Canale “Ufficio Stampa” Argomenti trattati in: <i>Primo Piano</i>	25	

## Unità di bioetica

In conformità alla funzione attribuitale, l’Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri al Presidente, ai Dipartimenti e ai Centri Nazionali dell’ISS.

Il responsabile dell’Unità di Bioetica ha fornito consulenze e pareri, mediante documenti scritti e interventi, anche a istituzioni con le quali l’ISS ha rapporti istituzionali, tra cui: Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Camera dei Deputati, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari.

Dal 2013 è membro del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), in rappresentanza del Presidente dell’ISS. Partecipa alle assemblee plenarie, ai gruppi di lavoro, alle riunioni e alla stesura dei documenti del CNB.

È membro della Pontificia Accademia per la Vita e ha partecipato ai lavori istituzionali e ai gruppi di lavoro.

Ha partecipato, con ruolo di membro, ai comitati etici di enti di ricerca nazionali, tra cui l’ISS, di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e di ASL.

Ha partecipato, come membro, a commissioni e gruppi di lavoro operanti presso il Centro Nazionale Trapianti e il Centro Nazionale Sangue, tra cui il Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l’autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).

Ha partecipato, come Ethics Advisor incaricato per lo 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 responsabile dell’Unità Operativa “Bioetica”, al progetto “Revisione della nosografia degli stati vegetativi: applicazione di metodiche di analisi del comportamento a soggetti in coma e stato vegetativo” (Ministero della Salute).

Ha svolto il ruolo di esperto, per gli aspetti di etica, del *Front Door* dell’*Italian Advanced Translational Research Infrastructure* (IATRIS).

Nel corso del 2013 il responsabile dell’Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, molte delle quali in riviste scientifiche a livello internazionale, soggette a *peer review* e indicizzate. Gli articoli hanno contribuito in modo rilevante all’*impact factor* cumulativo dell’ISS.

Ha svolto il ruolo di *reviewer* per varie riviste internazionali, nonché di membro dei comitati editoriali di: *Clinical Research and Regulatory Affairs*, *International Journal of Clinical Therapeutics and Diagnosis*, *Journal of Clinical Research and Bioethics*.

Ha svolto lezioni magistrali su invito a congressi e convegni.

Ha svolto attività didattica presso l’ISS, il Master Internazionale Universitario di Biogiuridica, la Corte di Cassazione e altre istituzioni.

## DIREZIONE GENERALE

Nel corso del 2013 la Direzione Generale ha esercitato i compiti istituzionali assegnati dall'ordinamento vigente, consistenti nell'esercizio dell'attività di controllo, nella predisposizione del bilancio dell'Ente e altresì ha dato attuazione alle deliberazioni del Consiglio di Amministrazione.

Nell'ambito dell'attività ordinaria ha garantito il costante e corretto svolgimento delle relazioni con le organizzazioni sindacali, procedendo a numerose assunzioni in ruolo malgrado la riduzione delle risorse di bilancio a disposizione per tale finalità.

L'attività della Direzione Generale è proseguita sulla linea d'azione tracciata negli anni precedenti e in linea con gli obiettivi triennali programmati per il triennio 2012-2014.

È seguito altresì il processo di revisione dei principali procedimenti amministrativi che avevano rilevato criticità in seguito all'analisi effettuata nel 2008-2009.

A tale proposito sono state emanate talune disposizioni con l'intento di rivedere processi lacunosi ma di fondamentale importanza per il corretto funzionamento dell'Ente.

È stato redatto un apposito regolamento per l'ammissione alla frequenza dell'ISS da parte di tipologie di frequentatori non inseriti, né inseribili nell'organico dell'Ente in quanto occasionali, gratuiti, su base volontaria e non aventi finalità di prestazione lavorativa bensì di istruzione, studio e ricerca. L'ingresso di tali tipologie di frequentatori presso i laboratori dell'Ente risultava demandato all'autonomia delle unità dipartimentali, svincolato dal controllo della gestione centrale, controllo finalizzato alla tutela di tutte le tipologie di stakeholder interni dai rischi potenziali e concreti riscontrabili in luoghi dove si svolgono attività di sperimentazione con utilizzo di sostanze pericolose per la salute.

La regolamentazione di questo processo, che di per se si pone come una disciplina semplice per l'accesso a luoghi deputati per loro natura e finalità anche alla diffusione e alla condivisione delle conoscenze, si è rilevata comunque non di facile attuazione, in un sistema straordinariamente aperto, ma altresì altrettanto scarsamente organizzato.

La previsione delle coperture assicurative, l'adozione di appositi titoli di ingresso distinti per tipologie e per durata dell'autorizzazione ha comportato, da parte del competente Ufficio III della Direzione del Personale, un'ingente revisione dei titoli in uso e una loro rimodulazione sulla base delle nuove disposizioni.

Ciò permetterà in futuro di monitorare e pesare, a livello complessivo e non già del singolo Dipartimento, l'importante ruolo di tutoraggio che i ricercatori dell'Istituto svolgono nei confronti delle nuove professionalità (quali titolari di borse di studio, studenti che svolgono tesi di laurea, neo laureati che praticano tirocini) che si affacciano sul mercato del lavoro e sul mondo della ricerca scientifica nel campo della sanità pubblica.

Altresì è stata regolamentata la procedura per la mobilità interna del personale di ruolo dell'ISS, e per il personale a tempo determinato, al fine di procedere agli spostamenti di risorse umane tra le unità organizzative dell'Ente secondo criteri oggettivi legati al fabbisogno, in relazione alle attività svolte. La proceduralizzazione di questa dinamica risponde all'esigenza di rendere trasparente, sia nei confronti delle strutture, sia nei confronti dei dipendenti stessi, che manifestano la volontà di scegliere percorsi lavorativi e di carriera alternativi, i movimenti di risorse umane all'interno dell'Ente. La razionalizzazione e la trasparenza dell'azione amministrativa, anche in questo caso, ha permesso il superamento di logiche particolaristiche e di settore, che in assenza di un sistema regolamentato e oggettivo, rischiano di prevalere a dispetto dell'efficienza e dell'efficacia della stessa.

La Direzione ha proseguito altresì nell'attività di rendicontazione agli stakeholder avviata nel 2010, realizzando l'aggiornamento del bilancio di sostenibilità dell'Ente per l'anno 2011 e avviando la rendicontazione per la stesura dell'edizione 2012.

## **Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali**

Nel corso del 2013 l'attività della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali è stata improntata essenzialmente allo studio e all'adeguamento dell'azione amministrativa alla cospicua produzione normativa emanata per il settore pubblico la cui continua evoluzione ha richiesto una particolare attenzione.

A seguito dell'emanazione del DL.vo 106/2012 del 28 giugno 2012, concernente la "Riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute a norma dell'art.2 della legge 4 novembre 2010, n.183", la Direzione ha fornito il proprio apporto fornendo proposte operative circa l'attuazione di quanto contenuto nel DL.vo nella stesura del nuovo Statuto dell'ISS.

Tale studio ha contribuito alla elaborazione di una proposta di Statuto presentata, discussa e approvata dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 23 ottobre 2013 e trasmessa successivamente al Ministero della Salute.

La Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali ha provveduto al completamento delle procedure concorsuali autorizzate con D.P.C.M. del 30/11/2010 e alle successive assunzioni da esse scaturite, autorizzate con D.P.C.M. del 09/10/2012.

È importante sottolineare come, dopo l'espletamento dei concorsi a tempo indeterminato, la situazione relativa al personale con contratto a tempo determinato abbia avuto una positiva evoluzione per effetto delle nuove assunzioni.

Nel secondo semestre dell'anno, particolare attenzione è stata rivolta all'applicazione del DL 101 del 31 agosto 2013 convertito con modificazioni in Legge n. 125/2013 "Disposizioni urgenti per il perseguimento di obiettivi di razionalizzazione nelle pubbliche amministrazioni" e alla circolare esplicativa del Dipartimento della Funzione Pubblica avente per oggetto "Indirizzi volti a favorire il superamento del precariato. Reclutamento speciale per il personale in possesso dei requisiti normativi. Proroghe dei contratti. Articolo 4 DL 101/2013 convertito in Legge 125/2013 e articolo 35 del decreto legislativo 165/2001".

La norma, con l'intento di evitare la generazione di nuovo "precariato", ha previsto la possibilità di indire procedure concorsuali ordinarie e procedure concorsuali speciali purché previste dal programma triennale di fabbisogno di personale.

Contemporaneamente ha permesso la proroga finalizzata dei contratti di lavoro a tempo determinato in essere sino al completamento di procedure concorsuali speciali riservate ai dipendenti che abbiano maturato un'anzianità di almeno tre anni con contratto a tempo determinato.

Attraverso un'attenta analisi della dotazione organica, dei presenti in servizio e delle risorse economiche derivanti dai turnover si è provveduto a formulare il Piano Triennale di Fabbisogno di Personale 2013/2015 che è stato poi sottoposto e approvato al Consiglio di Amministrazione con delibera CDA n. 5 del 16 dicembre 2013.

Sulla base del Piano presentato si provvederà a bandire procedure concorsuali per tutti i profili professionali per i quali vi è carenza nella dotazione organica e sulla base del quale appare possibile procedere alla proroga dei contratti di lavoro a tempo determinato.

Nel corso dell'anno, inoltre, particolare attenzione è stata rivolta alla predisposizione di un piano di assorbimento delle scoperture relative alla quota d'obbligo assunzionale stabilita dalla

Legge 68/1999. In seguito a numerosi contatti con la Provincia di Roma – Dipartimento III, Servizio 1 “Politiche del Lavoro e Servizi per l’impiego” si è provveduto ad elaborare un Programma Pluriennale di assunzioni obbligatorie Legge 68/1999 finalizzato all’assorbimento delle “scoperture” segnalate dalla Provincia di Roma. Tale programma, che riguarda un totale di n. 77 assunzioni, è stato discusso e approvato dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 23 dicembre 2013.

Sulla base delle attività 2013 si dovrà, nel corso del 2014, proseguire nelle attività istituzionali ordinarie della Direzione tenendo conto delle possibili variazioni procedurali e regolamentari. Complessivamente l’attività dell’anno, seppur in presenza del succedersi delle norme che hanno variato profondamente i presupposti sia per le cessazioni dal servizio che per le assunzioni, ha mantenuto una stabilità.

Un punto di criticità è emerso nell’insorgere di numerosissimi e onerosi contenziosi del lavoro il cui iter si è spostato nel 2014 e il cui esito è tuttora incerto.

Analogamente, è emersa in tutta la sua complessità la problematica relativa all’INAIL che dovrà, nel corso del 2014 trovare obbligatoriamente una soluzione/conclusione.

Tutta l’attività ha risentito, sia quale carico di lavoro che come complessità delle casistiche affrontate e numerosità delle procedure emerse in campo del tutt’ora irrisolto fenomeno del precariato e in particolare della vastità dello stesso.

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 2013.

## **Ufficio I. Affari legali**

Ai sensi dell’art. 23, comma 2-I del D.P. 24 gennaio 2003 e s.m.e.i., l’Ufficio Affari Legali “fornisce consulenza giuridica in ordine alle diverse problematiche emergenti attinenti alla gestione dell’Istituto e alla corretta interpretazione e applicazione delle norme; provvede, su apposito mandato, a curare gli interessi dell’istituto davanti alle magistrature ordinarie e amministrative-contabili”.

Nell’ambito delle descritte competenze, l’Ufficio Affari Legali, nell’anno 2013, 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 TAR e al Consiglio di Stato.
- Procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c/IS.
- Predisposizione di memorie difensive relative a ricorsi amministrativi proposti da società coinvolte nei procedimenti di bonifica di Siti di Interesse Nazionale.
- Sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex Legge 990/1969 e s.m.e.i.
- Recupero del credito in osservanza alla vigente disciplina riguardante la prestazione di servizi resi dall’Istituto a titolo oneroso in favore di terzi.
- Predisposizione di tutti gli atti necessari al recupero dei crediti vantati dall’ISS nei confronti di dipendenti ed ex dipendenti, peraltro conclusi con esito positivo.
- Attività di supporto nei casi di incombenti istruttori che, su disposizione dell’Organo giudicante, vengono attribuiti all’ISS in qualità di Ente pubblico estraneo alla controversia.

L'ufficio Affari Legali ha svolto un'importante e cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse e numerose questioni prospettate dagli Uffici delle Direzioni Amministrative e dai Dipartimenti e Centri.

Ha espresso, inoltre, il proprio parere circa l'opportunità/legittimità in merito alle numerose richieste di accesso agli atti che, con sempre maggiore frequenza, pervengono presso questo Istituto.

Ha fornito il proprio supporto operativo partecipando, con il compito della verbalizzazione, alle sedute del Comitato Scientifico della sperimentazione di cui all'art 1 del DM del 18 giugno 2013 nominato con DM del 28 giugno 2013, del c.d. "Metodo Stamina". Nell'ambito di tale attività l'Ufficio ha, quotidianamente, offerto consulenza per questioni di tipo giuridico contribuendo, inoltre, alla predisposizione delle risposte ai quesiti posti nelle interrogazioni parlamentari in merito alla sperimentazione del sopracitato Metodo.

L'Ufficio Affari Legali ha gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti e arbitraggi") effettuando, ove espressamente previsto per effetto della vigente normativa:

- Pagamento spese legali per decreti ingiuntivi e per sentenze emesse;
- Pagamento onorari Avvocatura per patrocinio ISS.

L'Ufficio ha inoltre 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 (Risorse Umane) 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;
- formazione.

### *Relazioni con le organizzazioni sindacali*

- Sedute sindacali

Nel 2013 si sono svolte complessivamente n. 18 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:

- Contrattazione integrativa su:
  - o Benefici di Avvio delle sessioni negoziali: Individuazione delle priorità;
  - o Applicazione dell'art. 8 CCNL 21/02/2012 e s.m.i. "Riduzione dei tempi di permanenza nella fascia stipendiale – passaggi di fascia stipendiale";
  - o Applicazione dell'art. 53 CCNL 21/02/2012 e s.m.i. "Opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello. Progressioni economiche nel livello";
  - o Applicazione dell'art. 54 CCNL 21/02/2012 e s.m.i. "Progressioni di livello nei profili";
  - o Benefici di natura assistenziale e sociale a favore del personale;
  - o Proposte di modifica dello Statuto dell'ISS;

- Ripartizione delle entrate per servizi resi a terzi;
- Trattamento Economico Accessorio (Accordo interpretativo sull'Indennità di Ente Annuale e Residuo fondo accessorio 2012);
- Temi di natura non contrattuale:
  - Comitato Scientifico ISS: Regolamento elettorale per la nomina dei due esperti eletti dai ricercatori dell'Istituto (DL.vo 28/06/2012 n. 106 – art. 4, comma 7);
  - Programmazione assunzioni;
  - Regolamento sull'utilizzo dei sistemi di videosorveglianza dell'ISS; accordi preventivi sui sistemi di videosorveglianza da installare nei vari settori dell'ISS.

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 sottoscritti nel 2013

Nel 2013 sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- Accordo quadro di ente per l'utilizzo dei sistemi di videosorveglianza dell'ISS (sottoscritto il 29/04/2013).
- Informativa su Indennità di Ente Annuale e Residuo fondo accessorio (Informativa e presa d'atto, ai sensi dell'art. 31, comma 4, lettere d) ed e) del CCNL 07/04/2006 – quadriennio normativo 2002/2005) – (sottoscritta il 14/11/2013).
- Ipotesi di Accordo Integrativo su Benefici Assistenziali e Sociali – (sottoscritta il 14/11/2013).

#### *Sezione Affari generali – Tenuta dell'Albo dell'Istituto Superiore di Sanità*

Nell'anno 2013 sono state effettuate complessivamente n. 122 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: n. 45 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; n. 15 concernenti selezioni pubbliche del personale; n. 27 concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS; n. 10 concernenti gare di appalto; n. 13 concernenti la pubblicazione del Bollettino Ufficiale dell'ISS; n. 2 concernenti l'elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS e n. 10 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 on line da parte di tutto il personale dell'ISS.

#### *Sezione protocollo generale e archivio*

L'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale svolge i seguenti compiti: i) Ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS. In totale, nel 2013 sono stati protocollati 24.462 documenti in entrata e 24.851 documenti in uscita; ii) tenuta del Registro di protocollo informatico; iii) gestione dell'Archivio Centrale dell'ISS, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e deposito dei documenti, nonché nel prelevamento degli stessi in base alle necessità dei dipartimenti e centri.

- Posta Elettronica Certificata

L'Ufficio II RU gestisce la casella di posta elettronica certificata (PEC) dell'Istituto. I messaggi ricevuti all'indirizzo PEC dell'ISS vengono inoltrati all'Ufficio Centrale di Protocollo per l'assegnazione alle strutture pertinenti.

Nell'anno 2013 sono pervenuti circa 1.500 messaggi di posta elettronica certificata ricompresi nella documentazione protocollata in entrata e sono stati inviati 1.033 messaggi in uscita non tutti protocollati.

- 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 2013 sono stati accettati 1.542 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 2.298 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio Postale, indirizzati al personale tecnico-amministrativo dell'Istituto.

– **Protocollazione fatture**

È dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata, data la rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto; nel 2013 sono state protocollate 11.707 fatture.

– **Commissione di Sorveglianza sugli Archivi dell'ISS**

Nell'anno 2013, nell'ambito dell'attività svolta dalla Commissione di Sorveglianza sugli Archivi dell'Istituto Superiore di Sanità, è stato effettuato:

- Il versamento all'Archivio Centrale dello Stato della seguente documentazione:

- Documentazione dell'Ufficio del Radio dei Laboratori di Fisica,
- Documentazione relativa alla Prima Conferenza Nazionale Amianto, tenutasi a Roma dal 1 al 5 marzo 1999 e alla Attività svolta dall'ISS nel settore dell'amianto dal 1980 al 2011.
- Documentazione relativa alla Progettazione e realizzazione del microscopio elettronico costruito in proprio dall'ISS tra il 1943 e il 1946,

- Lo scarto della seguente documentazione:

- Documentazione conservata presso l'Edificio 9
- Documentazione relativa alla tematica dell'amianto e alla storia della microscopia elettronica,
- Documentazione dell'Ufficio I RE.

#### *Sezione 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.

#### *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 2013 ha comportato:

- n. 124 autorizzazioni per uscita di materiale;
- n. 2.320 cespiti inventariati;
- n. 1884 cespiti cancellati dalle scritture inventariali;
- n. 2.623 variazione cespiti.

Il Consegnatario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di alcune tipologie di materiali di consumo destinati ai vari settori dell'ISS. Nel 2013 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- prodotti chimici, prodotti chimici, gas compressi, azoto liquido e ghiaccio secco, prodotti tecnici, materiale cartotecnici.

Dal Consegnatario dipende altresì:

- il Magazzino Ricezione Merci. Nel 2013 si è registrato il seguente flusso: n. 3.232 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, n. 45 documenti di materiali radioattivi e n. 1.670 altre causali di trasporto.
- il Magazzino Centrale Prodotti Chimici. Nel 2013 sono state effettuate n. 529 operazioni per scarichi manuali multipli di prodotti chimici presenti in magazzino.

#### *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.

Nel 2013 l'attività ha permesso il recupero di 45 apparecchiature elettroniche tra cui Personal Computer, Stampanti, Scanner, Fax.

#### *Settore sorveglianza/portinerie*

Sono operative 5 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.

Nel 2013 sono state utilizzate n. 20 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 3.797 turni (di cui 100 festivi).

#### *Servizio di presidio serale e notturno delle sedi ISS*

Dal 1° luglio 2009 al fine di contenere le spese di bilancio la sorveglianza notturna delle sedi per mezzo di personale di vigilanza armato alle dipendenze di ditte esterne è stato sostituito da un presidio di personale dipendente.

Nell'anno 2013 sono stati assegnati, complessivamente, n. 1.625 turni.

#### *Sezione servizi di telefonia*

A far data dal 18/07/2013, a seguito di un trasferimento di competenze operato dal Direttore Generale, il servizio di telefonia fissa e mobile dell'ISS, compreso il servizio di centralino, è gestito dall'Ufficio II RU il cui Dirigente figura anche quale Responsabile Unico del Procedimento per i Servizi telefonici dell'ISS.

Sono rimasti a carico della Direzione Centrale delle Risorse Economiche la gestione della relativa attività contrattuale e il pagamento delle fatture per i servizi usufruiti dall'ISS.

Attualmente il gestore dei servizi telefonici dell'ISS, individuato mediante gara espletata dalla CONSIP, è la Telecom Italia.

Con riguardo alla attività demandata all'Ufficio II RU sono stati focalizzati in particolare:

- l'accertamento delle procedure esistenti per la concessione sia di telefoni di servizio o altri apparati telefonici o di ricezione dati, sia di abilitazioni per le linee telefoniche internazionali o per le chiamate su rete nazionale.
- l'analisi della spesa generata per i servizi telefonici al fine di verificare l'esistenza di eventuali margini di contenimento dei costi, da ottenere anche attraverso una razionalizzazione sia delle utenze di servizio concesse o da concedere, sia delle diverse abilitazioni telefoniche.

Con specifico riguardo alla Analisi della spesa, presupposto necessario per la regolamentazione da attuare, l'Ufficio II RU ha analizzato sia la spesa attualmente sostenuta per la telefonia fissa sia la spesa generata dalle Utenze Mobili di Servizio.

Con riguardo alla telefonia fissa, si è effettuato uno studio sperimentale, comprensivo anche di un'analisi fisica, sulle Abilitazioni assegnate ai dipendenti in servizio presso uno specifico Dipartimento, assunto quale struttura pilota.

Con riguardo alla telefonia mobile, si è innanzi tutto riscontrato che solo alcune delle Utenze Mobili di Servizio concesse godevano del sistema di doppia fatturazione, richiesto dalle direttive e circolari emanate in materia dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri.

Tale sistema permette di distinguere le chiamate personali da quelle di servizio, consentendo l'addebito all'utente assegnatario della Utenza Mobile di Servizio del proprio traffico personale.

### **Ufficio III. Trattamento giuridico del personale – Ufficio matricola, Gestione del contenzioso del lavoro e Provvedimenti disciplinari**

#### *Settore giuridico*

Il “settore giuridico” è, a sua volta, articolato in specifiche aree di competenza individuate con riferimento ai compiti posti in capo all’Ufficio ai sensi del richiamato art. 23 D.P. 24.01.2003. Di seguito verranno indicate le diverse aree di competenza, le attività riferite a ciascuna area e le procedure correlate (sinteticamente descritte):

- Procedimenti riguardanti comando, mobilità, distacco, trasferimento, cancellazione dai ruoli, collocamento fuori ruolo, contingentamento del personale, passaggi di fascia stipendiale

I procedimenti sottesi all’applicazione degli istituti suindicati prendono avvio, a seconda dei casi, da istanze inoltrate dagli stessi interessati o da strutture amministrative interne ed esterne. Essi si articolano, in applicazione delle disposizioni di rango legislativo e contrattuale di volta in volta richiamate, nel compimento di una molteplicità di atti prodromici finalizzati all’adozione di provvedimenti conclusivi.

Ferme restando talune peculiarità, anche in considerazioni di diverse situazioni fattuali, in via generale e meramente esemplificativa, l’iter procedimentale, in relazione alle diverse fattispecie, prevede la predisposizione di relazioni per gli organi di vertice dell’Istituto, l’acquisizione di informazioni, pareri, autorizzazioni, nulla osta, da parte di Amministrazioni, Enti, strutture e soggetti a vario titolo coinvolti, l’acquisizione di documenti, l’effettuazione di attività istruttoria finalizzata a verificare la sussistenza di presupposti e requisiti, la predisposizione di atti e provvedimenti conclusivi.

Assume particolare rilevanza, a supporto, tutta l’attività di collaborazione tra i diversi uffici coinvolti che si concreta anche nello scambio diretto di comunicazioni e informazioni, finalizzate a consentire la più efficace e rapida conclusione dei diversi procedimenti.

Nel corso del 2013, questo Ufficio ha svolto tutti gli adempimenti correlati all’applicazione dei diversi istituti in questione per i diversi casi che si sono presentati, occupandosi, da ultimo e in particolare, delle procedure riguardanti i passaggi di fascia stipendiale. In relazione a queste ultime procedure, ha predisposto relazioni informative per il Consiglio di Amministrazione e per il Comitato Scientifico, nonché per gli Organi di vertici.

Dati quantitativi: pratiche relative a comandi 28, mobilità 2, aspettative 5, distacchi 8, passaggi fascia stipendiale 370.

- Autorizzazioni e comunicazioni relative al conferimento e allo svolgimento di incarichi ai sensi dell’art. 53 DL.vo 165/ 2001 e s.m.e.i. e 58 CCNL 21.02.2002

Come è noto, l’art. 53 del DL.vo 165/2001 e s.m.i., concernente “Incompatibilità, cumulo di impieghi e incarichi”, nel riaffermare, in via di principio, per tutti i dipendenti pubblici il regime delle incompatibilità, disciplina la materia concernente l’autorizzazione allo svolgimento di incarichi conferiti da soggetti terzi, nonché il conferimento di incarichi e consulenze, ponendo, al riguardo, in capo all’amministrazione precisi e stringenti obblighi di comunicazione all’Anagrafe delle prestazioni istituita presso il Dipartimento della Funzione Pubblica. Gli obblighi di comunicazione devono essere tassativamente assolti mediante inserimento informatico di dati espressamente indicati nei campi obbligatori individuati nel sistema PERLA P.A.

L’art. 58 del CCNL, siglato il 21.02.2002, all’art. 4 consente al personale dell’Ente, appartenente ai profili di ricercatore e tecnologo, di poter svolgere le attività ivi indicate, nel limite di 160 ore annue, dandone preventiva comunicazione a questo ufficio.

La Legge 190/2012, in vigore dal 28.11.2012,, mirata alla prevenzione e alla repressione della corruzione nella P.A., ha introdotto rilevanti modifiche al succitato art.53 DL.vo 165/2001.

La nuova disciplina normativa impone che le amministrazioni che autorizzano o conferiscono incarichi, anche a titolo gratuito, ai propri dipendenti debbano darne comunicazione in via telematica al Dipartimento della Funzione Pubblica, entro 15 giorni dalla data di conferimento o di autorizzazione.

L'applicazione della suindicata normativa legislativa e contrattuale richiede, da parte dell'ufficio, l'espletamento di articolate procedure che, avviate da istanze presentate dai dipendenti interessati, mirate al rilascio di autorizzazioni ovvero all'effettuazione di comunicazioni circa lo svolgimento di incarichi, si concludono con la trasmissione di dati alla Funzione Pubblica. La complessità delle procedure risiede nella delicatezza dei controlli volti a verificare la sussistenza delle condizioni sottese al rilascio delle autorizzazioni ovvero al conferimento di incarichi e consulenze e nella necessità di rispettare i tempi stringenti, normativamente imposti, per l'assolvimento dei previsti obblighi di comunicazione alla Funzione Pubblica.

Sono state diramate nel corso dell'anno apposite circolari volte a ricordare al personale modalità e tempi dei per i diversi adempimenti.

Nel corso del 2013, sono stati adempiuti tutti gli obblighi previsti e si è, inoltre, concluso il riordino del settore con il completo aggiornamento del database informatico.

Dati quantitativi: pratiche relative a incarichi conferiti da terzi n. 450 circa, incarichi conferiti a dipendenti nell'ambito dei doveri d'ufficio n. 357 circa.

- Fruizione del regime di part-time (Legge 6 agosto 2008 n. 133 di conversione del DL 25 giugno 2008 n. 112 - Brunetta) e dei benefici di cui alla Legge 104/1992.

Per quanto riguarda il regime di part-time, si evidenzia che l'art. 73 della suddetta Legge 133/2008 ha apportato significative modifiche alla precedente disciplina tracciata dall'art. 1 comma 58 della Legge 662 /1996. Per quanto riguarda la fruizione dei benefici di cui alla Legge 104/1992, il DL.vo 18 luglio 2011, n.119, ha apportato modifiche in materia di congedi e permessi per l'assistenza a disabili in condizioni di gravità

L'ufficio ha provveduto a conformare alle innovazioni normative intervenute i procedimenti volti a consentire la fruizione, da parte del personale interessato, dei benefici suindicati, premurandosi di darne di ricordare puntualmente, tramite comunicazioni via e-mail e scambi diretti con le segreterie delle diverse strutture, modalità, tempi e condizioni per la presentazione e l'accoglimento delle diverse istanze.

Le procedure finalizzate a consentire la fruizione dei benefici de quibus prevedono, in particolare, l'espletamento di attività istruttoria volta ad accertare la sussistenza o la permanenza delle condizioni richieste per l'accoglimento delle istanze di concessione o prosecuzione nonché l'effettuazione delle conseguenti comunicazioni agli uffici competenti per l'adozione dei rispettivi provvedimenti economici.

In particolare, in ottemperanza a quanto normativamente imposto, l'ufficio provvede giornalmente e mensilmente alla registrazione dei permessi fruiti ex lege 104/1992 nella banca dati del sistema informatico PERLA PA (Dipartimento della Funzione Pubblica), e all'invio telematico, entro il 31 marzo di ogni anno, di una specifica dichiarazione relativa al numero di permessi fruiti nell'anno precedente.

Nel corso del 2013 l'ufficio ha puntualmente adempiuto a tutti gli obblighi previsti.

Dati quantitativi: pratiche relative a: 302 benefici ex lege 104/1992, 130 part-time.

- Procedura di rilevazione dei permessi sindacali

L'ufficio ha il compito di monitorare e trasmettere trimestralmente alle organizzazioni sindacali presenti in Istituto il resoconto dei permessi sindacali fruiti dagli aventi titolo.

Entro il 31 maggio di ogni anno, provvede, inoltre, all'inserimento nel sistema informatico GEDAP (Dipartimento della Funzione Pubblica) dei dati riguardanti la fruizione dei suddetti permessi riferiti all'anno precedente.

Anche nel 2013, l'Ufficio ha ottemperato puntualmente ai suddetti obblighi di comunicazione

Dati quantitativi: circa 305 pratiche relative a gestione permessi sindacali con relativo inserimento dei dati nel sistema GEDAP- PERLA PA.

- Infortuni sul lavoro e "in itinere" – rilascio passaporti di servizio- azioni di rivalsa

Le pratiche riguardanti la materia suindicata, rivestono aspetti di particolare complessità e delicatezza tenuto conto della normativa di riferimento che, a fronte del verificarsi di eventi di infortunio sul lavoro o "in itinere" occorsi a dipendenti dell'Ente, pone in capo all'Amministrazione, con conseguenti responsabilità, precisi obblighi di comunicazione (all'INAIL, al Commissariato di P.S. e alle ASL competenti territorialmente) da effettuarsi nel termine strettissimo e obbligatorio di 48 ore, decorrente dalla comunicazione dell'accadimento, pena l'applicazione di rilevanti sanzioni economiche.

Relativamente ai casi di infortunio, l'ufficio espleta procedure ampiamente articolate.

Cura, inoltre, la tenuta del Registro ufficiale e l'aggiornamento del database informatico di cui si è dotato per consentire immediata evidenza di ogni pratica nello stato e fase in cui si trova. Fornisce inoltre all'ufficio SPP dati e informazioni concernenti gli infortuni verificatisi.

Con riferimento alla materia de qua, l'ufficio cura, inoltre, le procedure finalizzate all'esercizio di azione di rivalsa nei confronti delle compagnie assicuratrici per il rimborso delle somme corrisposte dall'Ente ai propri dipendenti durante il periodo di assenza conseguente ad infortunio.

Si segnala in particolare che, nel corso del 2013, l'Ufficio ha avviato stretti contatti con referenti dell'INAIL in previsione dell'adozione, dal 1° luglio 2013, del sistema di trasmissione telematica delle denunce di infortunio, nonché del passaggio dal sistema della Gestione per conto dello Stato alla Gestione ordinaria. Nel corso dei molteplici incontri intercorsi, sono state rappresentate le peculiarità di questo Istituto al fine di poter individuare le modalità operative e gli adeguamenti tecnici che più utilmente avrebbero consentito l'attuazione delle nuove disposizioni.

In esito alle attività poste in essere, questo ufficio nel pieno rispetto delle disposizioni normative intervenute, ha assicurato a decorrere dal 1° luglio 2013, la piena osservanza dell'obbligo di comunicazione degli infortuni occorsi a dipendenti dell'Ente per via telematica mediante riferimento alla gestione ordinaria come richiesto dall'Ente assicuratore.

Dati quantitativi: pratiche relative a infortuni, 36 azioni di rivalsa, 18 pratiche indennizzo pari a 23.883,00 euro.

- Passaporti di servizio

Le procedure per il rilascio di passaporti di servizio, anch'esse articolate in diverse fasi, prevedono, sinteticamente, l'acquisizione di autorizzazioni e nulla osta e una stretta collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri.

Dati quantitativi: circa 30 pratiche

- Conferimento di incarichi di direzione delle strutture tecnico scientifiche D.P. 24.01.2003 e fruizione dei permessi per diritto allo studio c.d. 150 ore, DPR 23.08.1988 n. 395 e art.16 CCNL 21.02.2002.

- Conferimento incarichi

L'iter procedimentale riguardante il conferimento di incarichi ai sensi del D.P. 24 gennaio 2003, prende avvio dal momento dell'intervenuta scadenza degli incarichi

stessi e si articola in una serie di fasi che prevedono, tra l'altro, l'effettuazione di comunicazioni ai direttori delle strutture interessate, la predisposizione di appunti rivolti agli organi di vertice, la predisposizione di relazioni per il Consiglio di Amministrazione ai fini dell'adozione delle relative deliberazioni, la predisposizione dei provvedimenti conclusivi. L'ufficio si è dotato nel 2012 di database informatico.

Dati quantitativi: 56 pratiche.

- Diritto allo studio (fruizione delle c.d. 150)

L'autorizzazione alla frequenza di corsi di studio, nei limiti delle 150 ore annue, è subordinata, prioritariamente, all'accertamento della sussistenza dei presupposti di legge e condizionata, successivamente, all'acquisizione della documentazione comprovante l'effettiva frequenza dei corsi da parte degli interessati, nelle ore di permesso utilizzate a tal fine. L'attività procedimentale richiede pertanto, oltre all'espletamento di attività propriamente istruttoria, anche un interscambio con i diretti interessati, con i rispettivi uffici di appartenenza, e con le Università.

Dati quantitativi: 21 pratiche.

- Regolamento per l'ammissione alla frequenza in istituto

Con propria Circolare del 3.7.2012, il Direttore Generale ha emanato nuove disposizione per l'ammissione alla frequenza in ISS dei borsisti con borsa erogata da terzi, tesisti, dottorandi, tirocinanti e volontari. Al fine di dare attuazione alla predetta Circolare, si è ritenuto necessario procedere ad una revisione della posizione di tutti i soggetti rientranti nelle tipologie ivi indicate in possesso di badge di ingresso all'Ente, onde verificare, in capo a ciascuno, la sussistenza o meno delle condizioni richieste.

Anche nel corso del 2013, quest'Ufficio ha ottemperato alle disposizioni diramate con la richiamata Circolare direttoriale, provvedendo all'istruttoria di tutte le istanze di ammissione alla frequenza in ISS al fine di verificare la sussistenza o meno dei requisiti sottesi al loro accoglimento.

Si è, altresì, provveduto alla predisposizione di un data base informatico che consente anche rilevazioni statistiche.

Dati quantitativi: circa 150 pratiche

- Decurtazioni stipendiali

L'Ufficio ha, tra gli altri, il compito di procedere alla effettuazione delle decurtazioni stipendiali a carico dei dipendenti dell'Ente in applicazione di specifiche disposizioni normative. A titolo meramente esemplificativo, si citano le decurtazioni stipendiali conseguenti alla fruizione, da parte dei dipendenti, di benefici quali l'astensione facoltativa ex lege 53/ 2000, nonché conseguenti al verificarsi di episodi di malattia ex lege 133/2008 o alla partecipazione ad eventi di sciopero ecc. ovvero le decurtazioni effettuate a fronte di minore orario di lavoro non recuperato. Dato l'impatto sul trattamento economico, le operazioni di decurtazione, alle quali si procede mediante utilizzo del sistema STP del Ministero del Tesoro, appaiono particolarmente delicate. Esse richiedono, infatti, da un lato, che sia verificata puntualmente la sussistenza dei presupposti giuridici a fronte dei quali si applicano la decurtazione stipendiale, dall'altro, che siano inseriti, in tempi congrui, i dati quantitativi nel sistema SPT summenzionato.

Le operazioni riguardanti il settore implicano uno stretto raccordo sia tra settori interni all'Ufficio (segnatamente uno stretto scambio di informazioni tra il dipendente preposto all'espletamento dei suddetti compiti e il settore che registra quotidianamente le presenze del personale dell'Ente), sia con l'Ufficio IV RU incaricato del trattamento economico del personale.

Dati quantitativi: lavorazione di circa 2000 cedolini.

- Aggiornamento del ruolo, conferme in servizio, conto annuale, applicazione procedure selettive art. 52-53-54 CCNL 21.02.2002.

L'ufficio provvede al costante aggiornamento del ruolo dell'Ente in funzione dei provvedimenti riguardanti la posizione dei dipendenti, a seguito di espletamento di procedure assunzionali, di procedure previste contrattualmente riguardanti la mobilità tra profili o la progressione di livello, o in applicazione di nuovi contratti.

Alla specifica area di competenza è affidato il compito di predisporre i provvedimenti di conferma in ruolo a seguito di superamento del periodo di prova nonché la predisposizione del conto annuale.

Anche nel corso del 2013 si è adempiuto puntualmente all'obbligo di predisposizione del conto annuale che ha richiesto ampio lavoro di organizzazione e raccolta di dati.

Si è dato corso, inoltre, all'espletamento delle procedure selettive in applicazione dell'art. 54 CCNL 21. 02. 2002, nonché alla conclusione di procedure in applicazione dell'art. 52 del medesimo CCNL in favore di due dipendenti dell'Ente.

Dati quantitativi: pratiche complessivamente riferite alle diverse voci circa 200.

- Aspettative per motivi di studio e ricerca e per altri titolo contrattualmente previsti

Le procedure prevedono l'acquisizione delle istanze, la verifica dei presupposti, la predisposizione di relazioni per il Consiglio di amministrazione, nel caso delle aspettative per motivi di studio e ricerca, l'adozione dei provvedimenti conclusivi, l'effettuazione delle conseguenti comunicazioni agli interessati e ai competenti uffici amministrativi.

- Contenzioso del lavoro

Il contenzioso del lavoro, da annoverarsi tra le materie di maggiore rilevanza e delicatezza attribuite alla competenza dell'Ufficio III RU, riveste aspetti di particolare complessità. In particolare, nel considerare 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 per la trattazione della materia sia richiesto il possesso di specifica competenza tecnico-giuridica.

Nel corso dell'anno, si è sviluppato un notevolissimo contenzioso a seguito della proposizione di numerosi ricorsi da parte del personale dell'Ente interessato alle procedure di stabilizzazione. Relativamente a tali ricorsi, involgenti questioni di massima d'interesse generale e di non trascurabile rilevanza economica, si è reso necessario un approfondito studio delle complesse problematiche ad essi sottese, anche alla luce dei recenti pronunciamenti giurisprudenziali intervenuti da parte della Corte di Giustizia Europea. Per il patrocinio legale, l'Ente si è avvalso dell'Avvocatura di Stato e di uno studio legale esterno. Al riguardo, si evidenzia in particolare che questo Ufficio, stabilendo uno stretto e proficuo rapporto di collaborazione sia con l'Avvocatura di Stato che con lo studio legale incaricato, non si è limitato a fornire un supporto operativo mirato alla mera ricostruzione delle vicende sottese a ciascun ricorso, bensì ha sempre predisposto, relativamente a ciascun contenzioso, ampie memorie defensionali, articolate in punto di fatto e diritto, corredate dalle proprie valutazioni di carattere giuridico eventualmente utili alla migliore difesa dell'Ente. Riguardo al predetto contenzioso, l'Ufficio ha altresì predisposto uno schema di atto di transazione, sottoposto a parere dell'Avvocatura, nonché numerose relazioni informative rivolte agli organi di vertice dell'Ente riguardanti anche l'applicazione di istituti correlati alla stabilizzazione del personale. Oltre al contenzioso riguardante la materia delle "stabilizzazioni", questo Ufficio ha anche trattato ulteriori ricorsi vertenti su diverse questioni demandate alla

competenza del Giudice del lavoro, presenziando anche in udienza a fianco della stessa Avvocatura di Stato.

Dati quantitativi: pratiche relative a circa 50 ricorsi.

– Settore Presenze

Il settore, sinteticamente, si occupa, con riferimento a tutto il personale dell'Ente, della monitoraggio/gestione della posizione di ciascun dipendente 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.

I dipendenti assegnati al settore, nell'assolvimento dei propri compiti, mantengono un costante rapporto con le strutture tecnico-amministrative dell'Ente, con i soggetti direttamente interessati e con le diverse strutture sanitarie pubbliche competenti. Agiscono in stretto raccordo con il CED e con l'Ufficio IV – Trattamento economico per quanto riguarda i riflessi sul trattamento economico derivanti dall'applicazione dei diversi istituti giuridici sopra richiamati. Sotto il profilo strettamente operativo, l'attività si concreta, tra l'altro, nella formalizzazione, mediante lettere e/o e-mail, di tutte le dovute comunicazioni agli interessati e agli Uffici competenti, nell'adozione dei pertinenti provvedimenti in relazione agli istituti di volta in volta applicati, nella tenuta di atti e documentazione afferenti alla posizione di ciascun dipendente.

Nel corso del 2013, sono state consolidate le modifiche precedentemente avviate in ordine all'organizzazione del settore. In particolare, al fine di assicurare uniformi modalità operative nell'espletamento di identiche procedure da parte delle unità di personale assegnate al settore medesimo, nonché uniformità nelle informazioni rese all'utenza, si è ritenuto di confermare e perfezionare le modalità di coordinamento del settore affidate ad un dipendente assegnato all'ufficio.

Nel corso dell'anno 2013 si è proceduto anche ad un ulteriore aggiornamento della modulistica in uso, conformandola alle intervenute disposizioni normative e si è provveduto alla predisposizione dei mandati di pagamento alle ASL di competenza a fronte della effettuazione di visite fiscali.

Dati quantitativi: pratiche complessivamente riferite alle diverse voci circa 500.

– Settore Matricola

L'Ufficio Matricola, quale articolazione 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 con il medesimo. Lo stesso Ufficio provvede alla formazione e all'aggiornamento degli stati matricolari di ciascun dipendente, alla predisposizione del ruolo, al rilascio di badge di ingresso. Provvede altresì all'elaborazione del bollettino ufficiale e cura l'espletamento delle procedure finalizzate all'erogazione dei buoni pasto. Non appare possibile tradurre appropriatamente in termini numerici l'attività dell'ufficio, concretandosi la stessa, prevalentemente, in operazioni materiali. Essa, tuttavia, risulta particolarmente impegnativa per la grande quantità di documenti e dati che vengono trattati recanti anche dati sensibili (si pensi alle certificazioni mediche).

In particolare, si evidenzia come, nell'ambito del programma di dematerializzazione avviato già nei pregressi anni, è proseguito il lavoro, volto alla creazione dello stato matricolare informatico riferito a ciascun dipendente dell'Ente.

Le maggiori criticità riscontrate anche nell'anno 2013 sono correlate alla carenza di spazi idonei a contenere l'imponente materiale cartaceo giacente costituito da fascicoli personali risalenti negli anni.

In particolare, nel corso del 2013, l'Ufficio matricola ha curato le procedure di rilascio di badge a fronte di richieste di ammissione alla frequenza in Istituto in applicazione della Circolare direttoriale innanzi richiamata.

Oltre alle attività innanzi esposte, più direttamente riferite agli adempimenti correlati ai compiti specifici dell'Ufficio e agli obiettivi operativi assegnati, lo stesso ufficio, nel corso del 2013, ha provveduto ad elaborare appunti, relazioni, pareri su diverse questioni di trasversale interesse (es. applicazione della normativa in materia di accesso agli atti, trasparenza, relazioni sindacali), prospettate dalle diverse strutture dell'Ente, fornendo al riguardo ogni collaborazione richiesta. In particolar modo, si è fornito ogni supporto collaborativo al responsabile per la trasparenza e l'anticorruzione, al fine di consentire gli adempimenti di competenza dello stesso.

#### **Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e di quiescenza**

Il 2013 deve essere considerato più che un anno di transizione un anno di attesa, nel quale, in conseguenza dell'avvicendamento degli organi di vertice e dei primi passi del riordino (con il lungo dibattito sul nuovo statuto), le attività sono state svolte senza il solito, forte connotato innovativo ma, piuttosto, con uno sguardo finalizzato all'ottimizzazione dell'esistente, di cui si rappresentano per sommi capi i principali aspetti.

Tra i più importanti risultati conseguiti deve annoverarsi la regolare liquidazione degli ordinari trattamenti economici, fatto che, nella particolare situazione finanziaria, non era affatto scontato.

Le spese di personale, poi, sono state appesantite da numerose sentenze avverse all'ISS, con le quali è stata riconosciuta l'anzianità economica e contributiva pregressa di numerosi dipendenti, che ha imposto, almeno parzialmente, la liquidazione delle relative competenze.

A tali problematiche l'Ufficio ha cercato di fare fronte curando il miglioramento dell'organizzazione e delle procedure, finalizzate ad una sempre più accentuata attenzione alla tempestività e alla precisione delle risposte, il più delle volte con l'ausilio dell'informatica.

Particolare menzione deve essere fatta alle selezioni per il passaggio di fascia anticipato (ex art. 8 del CCNL 2002-2005, II biennio) che, affidato per la prima volta a questo Ufficio, ha assorbito alcuni dipendenti nelle procedure di verifica degli atti delle Commissioni esaminatrici e della documentazione dei candidati, poi nella redazione delle graduatorie e nel conseguente accesso agli atti, con la successiva revisione dei trattamenti economici e redazione della connessa decretazione.

La maggior integrazione tra il settore del trattamento accessorio e gli altri, ha facilitato l'esposizione dei dati per conseguire la certificazione del fondo accessorio, in ciascuna delle sue articolazioni di personale, con una più puntuale definizione dell'andamento della spesa e con una più chiara rappresentazione nel consuntivo, predisposto ai sensi del titolo V del DL.vo 165/2001.

L'ampliamento delle potenzialità del "cedolino unico", invece è stata sfruttata per includere altri compensi tra le procedure gestite con tale strumento, con il positivo esito dell'azzeramento dell'arretrato nel retribuire i componenti delle Commissioni esaminatrici e con il più accurato riscontro delle componenti fiscali e contributive dei pagamenti.

Nel settore dei compensi agli Organi istituzionali l'avvicendamento nelle cariche se da un lato ha comportato la riduzione dei componenti, dall'altro non ha visto ancora definire i compensi cui gli stessi hanno diritto, con significativi riflessi sui tempi e sulla certezza delle

liquidazioni effettuate. In ragione di ciò, anche se nel 2013 i mandati emessi sono risultati minori rispetto al 2012, l'attività svolta ha comportato una serie di valutazioni più approfondite.

Nel settore delle pensioni gli effetti della c.d. riforma Fornero hanno determinato la contrazione dei pensionamenti e un incremento delle richieste di proiezioni pensionistiche; il blocco dei contratti, inoltre, ha avuto come riflesso una quasi scomparsa delle riliquidazioni dei trattamenti che erano una fisiologica attività di aggiornamento per i pensionati.

Non ha migliorato le procedure l'accorpamento dell'INPDAP entro l'INPS, poiché le pur importanti sinergie non si sono ancora riflesse sui processi lavorativi dell'Ufficio, ma, anzi, si è dovuta registrare una difficoltà di gestione negli Enti previdenziali, con un tardivo aggiornamento dei software.

Non può, infine, sottacersi che una consistente propulsione all'efficienza organizzativa è stata fornita dalla creazione di un archivio digitale degli atti che vengono sistematicamente scansionati e conservati su server, modalità in grado di assicurare economie di carta e sicurezza di custodia, coniugata con il più agevole e rapido accesso agli atti per ciascun operatore dell'Ufficio. A ciò aggiungasi l'acquisizione di un indirizzo di posta certificata che ha consentito di adeguare l'azione amministrativa alle modalità e alle regole dettate dal Codice dell'Amministrazione Digitale.

I dati produttivi, che fanno rilevare la vastità dei compiti e l'entità dei risultati, sono schematizzati nell'allegata tabella, che per una migliore fruizione è stata articolata secondo i settori di attività presenti nell'Ufficio.

#### *Trattamento economico fondamentale*

Gli emolumenti al personale dipendente hanno comportato le attività rappresentate in Tabella 4.

**Tabella 4. Emolumenti al personale dipendente e attività**

<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	1.739	22.230	162	1.577
Fondi di progetto	290	3.770	-	802

Oltre al personale ISS, il settore ha gestito il trattamento economico del personale dipendente presso CNT e CNS (Tabella 5).

**Tabella 5. trattamento economico del personale dipendente presso CNT e CNS**

<b>N. dipendenti gestiti</b>	<b>N. emolumenti pagati</b>	<b>Importo €</b>	<b>Contributi previdenziali €</b>
35	455	1.779.988,75	513.316,23

#### *Trattamento economico accessorio*

Il settore, che cura il controllo e la liquidazione delle indennità accessorie, ha provveduto prioritariamente alla determinazione del fondo per il trattamento accessorio, e quindi ad ottenere la relativa certificazione annuale, e ha quindi svolto le attività riportate in Tabella 6.

**Tabella 6. Dati produttivi relativi al trattamento economico accessorio**

<b>Indennità pagate</b>	<b>Aggiornamenti SPT (lotti)</b>
25.626	420

Il settore ha inoltre elaborato la reportistica sull'utilizzo delle risorse e gestito il trattamento economico del seguente personale in comando, con l'emissione di n. 49 mandati di pagamento (Tabella 7).

**Tabella 7. Personale in comando**

Unità esterne presso ISS	presso CNT e CNS	Dipendenti ISS presso altri Enti
11	9	10

*Trattamento di previdenza e quiescenza*

La cessazione del rapporto di lavoro dei dipendenti ha dato luogo alle attività riportate in Tabella 8.

**Tabella 8. Trattamento di previdenza e quiescenza**

Proiezioni pensioni	Decreti rapporto di lavoro termine/proroga	Prospetti PA 04	Prospetti TFS/TFR	Riliquidazione pensioni e TFS	Riscatti B.U.	Riscatti e ricongiunzioni
180	20	37	40	1	1	69

*Trattamento missioni, organi collegiali e incarichi ispettivi*

Al settore afferiscono procedure di trattamento economico a diverso titolo, riguardanti sia dipendenti dell'Istituto che soggetti esterni con specifico incarico, così articolate:

- Missioni per servizio organi di vertice
- Compensi per ispezioni OVA
- Compensi per ispezioni marchio CE
- Compensi per ispezioni marchio CE
- Organi collegiali permanenti
- Comitati e altri organi istituzionali
- Commissioni di concorso
- Commissioni di concorso
- IRAP per attività pregresse
- Oneri previdenziali come sopra
- Assicurazione obbligatoria INAIL.

*Gestioni complementari*

Il settore si occupa principalmente di supportare le esigenze che fanno da corollario alla gestione economica dei dipendenti (Tabella 9).

**Tabella 9. Gestioni complementari**

Convenzioni	Operazioni con finanziarie	Operazioni con INPDAP	Aggiornamento ritenute sindacali	Aggiornamento banca dati dipendenti	Verifiche costi
1	24	13	85	359	62

Oltre ai compiti istituzionali, nell'anno 2013 l'Ufficio ha portato a termine anche alcuni obiettivi operativi volti al miglioramento dell'efficienza, efficacia ed economicità.

A tal proposito la CIVIT ha individuato una serie di “dimensioni della qualità”, che devono connotare l’azione amministrativa per incarnare l’art. 23 della Legge 18.6.2009, n. 69; tra queste si riportano in termini non esaustivi: accessibilità, tempestività, trasparenza, efficacia, continuità, elasticità, equità. Nel caso dell’Ufficio IV si sono individuati i seguenti aspetti quali dimensioni della qualità per avanzare sul sentiero tracciato dalla CIVIT:

- la tempestività nell’erogazione de servizi/provvedimenti/atti;
- l’adozione di procedure trasparenti, regolari e accessibili;
- il contenimento dei costi;
- la soddisfazione degli utenti.

## **Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio**

### *Concorsi e assunzioni a tempo indeterminato*

Per quanto concerne le assunzioni relative al piano concorsi triennio 2010-2012, in particolare per le 106 unità, deliberate dal Consiglio di Amministrazione, si fa presente che in base all’autorizzazione concessa con DPCM 30 agosto 2013, registrato alla Corte dei conti in data 26 settembre 2013, registro n.8, foglio n 58, nei mesi di ottobre e novembre c.a. si è proceduto all’assunzione degli ultimi 3 vincitori con il profilo di Collaboratore tecnico enti di ricerca dei 3 Tecnologi nonché del Funzionario di Amministrazione.

Nel primo semestre è stato espletato il concorso per l’assunzione delle ultime 3 unità di operatore tecnico messe a concorso e nel mese di ottobre si è proceduto, in base all’autorizzazione di cui sopra all’assunzione di due dei vincitori del concorso di cui trattasi.

Per quanto invece concerne il profilo di Ricercatore per il Centro Nazionale AIDS, la nuova Commissione esaminatrice si è riunita e ha espletato il concorso. Nel mese di dicembre c.a si è proceduto all’assunzione dei relativi vincitori.

Si fa presente altresì che il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto nelle sedute del 10 dicembre 2012 e del 27 marzo 2013 ha deliberato la chiamata di 12 idonei, rientranti nel suddetto piano assunzioni e una ulteriore chiamata di n. 34 idonei per l’anno 2013 in base al turn over 2012 e n. 5 idonei per l’anno 2014 in base al turnover 2013.

Nel secondo semestre 2013 si è proceduto, quindi, all’assunzione complessivamente di n. 29 Ricercatori, 3 Funzionari di Amministrazione, 9 Collaboratori tecnici enti di ricerca e 3 tecnologi.

Siamo in attesa della nuova autorizzazione per procedere all’assunzione dell’ultimo Operatore tecnico vincitore di concorso e all’assunzione degli idonei la cui chiamata è stata deliberata in base al turn over 2013.

Nel Consiglio di Amministrazione del 16 dicembre 2013 è stato inoltre approvato un piano pluriennale di assunzioni di personale in base alla normativa vigente.

### *Disabili (Legge 68/1999)*

Nel mese di gennaio si è proceduto, come ogni anno, alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all’anno 2012, secondo le nuove modalità. I dati relativi sono stati inviati, tramite la procedura online, al Ministero del lavoro e delle Politiche sociali.

In base alle scoperture rilevate, è stato sottoposto al Consiglio di Amministrazione un piano pluriennale di assunzioni obbligatorie di cui alla Legge 68/1999, da espletare in tre anni, attraverso una convenzione da stipulare con l’Ufficio Provinciale di Roma.

### *Contratti a tempo determinato*

Nel corso dell’anno 2013 sono state bandite n. 120 selezioni per l’assunzioni di personale con contratto a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca per i profili di Dirigente di

ricerca, Primo ricercatore, Ricercatore, Dirigente Tecnologo, Primo tecnologo, Tecnologo, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di Amministrazione e Operatore tecnico. Inoltre, si è provveduto all'assunzione di n. 78 unità di personale vincitore di selezioni bandite nel 2012 e nel 2013.

Si è proceduto all'esame di 520 domande, alla nomina delle Commissioni esaminatrici e alle eventuali sostituzioni nonché all'approvazione di 106 graduatorie di merito di cui 6 di concorsi espletati nel 2012.

In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia si è provveduto al rinnovo di n. 210 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto.

A tal proposito è il caso di segnalare la recente normativa di cui all'art.1 comma 400 della Legge 24 dicembre 2012, n. 228 che ha permesso il rinnovo di contratti a tempo determinato, in essere al 30 novembre 2012, oltre il quinquennio, fino al 31.7.2013, e successivamente in base alla modifica introdotta dal DL 21 maggio 2013, n. 54 fino al 31 dicembre 2013 e infine la recentissima normativa di cui al DL 31 agosto 2013 n. 101 convertito in Legge 30 ottobre 2013, n. 125 che ha permesso di prorogare per un ulteriore anno i contratti a tempo determinato del personale che a fine dicembre 2013 raggiungevano il quinquennio o lo avevano già superato, in base alla sopra citata normativa di cui alla Legge 228/2012, che sono stati sottoposti all'approvazione del Consiglio di Amministrazione nel mese di dicembre.

L'ufficio VI RU procede costantemente allo studio della normativa in materia di assunzioni di personale a tempo determinato, seguendone le modifiche e le innovazioni introdotte, adattandole alle realtà dell'Istituto ove possibile.

#### *Borse di studio*

L'ufficio VI RU procede costantemente allo studio della normativa concernente le procedure di assegnazione delle borse di studio e all'analisi delle possibili modifiche ai regolamenti in vigore. 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.

Dal 1° gennaio 2013 al 31 dicembre 2013 sono state assegnate n.29 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, n.72 borse di studio, assegnate negli anni 2010, 2011 e 2012, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

## **Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche**

Il Direttore di questa Direzione Centrale, nel corso del 2013, ha adempiuto alla gestione delle attività ordinarie di carattere generale secondo quanto appositamente previsto dal contratto individuale.

Inoltre, quale elemento di novità, ha trattato gli obblighi derivanti dalla Legge 190 del 6/11/2012, recante disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione, si riassumono, sinteticamente, gli adempimenti posti in essere dalla Amministrazione:

- l'Istituto ha individuato, con delibera n. 7, allegata al verbale n. 112 della seduta del CdA del 06/02/2013, il Responsabile della prevenzione della corruzione nella persona del Direttore Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche;

- si è proceduto, successivamente, ad una ricognizione delle aree a maggior rischio di corruzione, tra quelle indicate ex ante dal Legislatore, e con particolare riguardo agli Uffici Amministrativi in cui si articola la Direzione RE, per la successiva elaborazione del Piano triennale anticorruzione, contemplato dalla Legge n. 190;
- nel contempo si è proceduto alla nomina, in qualità di Referenti, dei Dirigenti Amministrativi di seconda fascia appartenenti alla Direzione RU ed RE (settori contratti, reclutamento e progressioni di carriera) e dei Direttori di Dipartimento, con i quali si è iniziata la individuazione delle concrete misure di prevenzione da adottare, nonché del personale delle relative strutture da destinare a specifici corsi di formazione;
- si è, in seguito, passati alla elaborazione del Piano Triennale anticorruzione, nel quale si sono considerate le misure di prevenzione del rischio prospettate dai singoli Uffici e riportate nelle tabelle allegate al Piano medesimo, e sono state acquisite, nel contempo, le valutazioni del rischio formulate dalle Strutture scientifiche in cui l'Ente si articola;
- il piano previsto dalla normativa richiamata in oggetto è stato predisposto ed è stato approvato dal CdA dell'Istituto nella seduta dell'11/02/2014: attualmente si sta valutando con la Scuola Nazionale della Amministrazione, la partecipazione del personale degli Uffici in servizio presso le quattro aree di rischio identificate nel PNA e più immediatamente coinvolto nel possibile verificarsi di fenomeni corruttivi, a corsi di formazione in tema di prevenzione della corruzione.

Gli adempimenti sopra indicati dovranno essere coordinati con il processo di riorganizzazione dell'Ente impegnato in un procedimento di riordino, che è culminato nella predisposizione dello Statuto, redatto ai sensi dell'art. 2 del DL.vo 28/06/2012, n. 106 e attualmente all'esame dei competenti Ministeri.

Conseguentemente, una volta definito il procedimento di riordino mediante l'adozione dei regolamenti previsti nell'emanando Statuto, il piano adottato dovrà essere necessariamente rivisto.

Si rappresenta, infine che la Direzione RE, in linea con le attuali previsioni normative finalizzate alla creazione di ponti tra l'attività di ricerca e il trasferimento tecnologico a forte impatto sociale come nel settore della salute pubblica, unitamente alle conformi linee d'indirizzo in materia espresse dell'Unione Europea con la raccomandazione 2008/416/CE, ha gestito l'iter procedurale per l'attivazione della società Cardionica Srl, primo spin-off sostenuto ISS (deliberato dal CdA in data 22/07/2013).

## **Ufficio I. Contabilità e bilancio, servizi a terzi**

L'Ufficio I RE, nel corso dell'esercizio finanziario 2013, ha predisposto il bilancio consuntivo, approvato con delibera n. 2, verbale 113, del 27 marzo 2013 e il bilancio di previsione 2014 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 1, verbale 118, del 16 dicembre 2013. Ha, inoltre, predisposto variazioni di bilancio approvate dal CdA rispettivamente con delibera n. 5, verbale 115, del 22 luglio 2013 e con delibera n. 1, verbale 117, del 6 novembre 2013. Nel corso dell'esercizio finanziario 2013, la gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per regolamento al controllo dell'Ufficio I – Contabilità e Bilancio, è stata oggetto delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori nei mesi di febbraio, maggio, luglio e novembre. Nell'ambito di tali controlli, è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati. Si rappresenta, altresì, la situazione dei servizi a pagamento resi a terzi nel cui ambito il totale dell'accertamento per l'anno 2013 è risultato pari ad € 3.057.689,42, mentre il totale riscosso risulta pari ad € 2.868.852,77.

## Ufficio II. Affari fiscali

L'Ufficio II RE, nel corso dell'anno 2013, ha provveduto alle prescritte comunicazioni telematiche dei seguenti modelli dichiarativi: comunicazione annuale dati IVA in data 22 febbraio 2013; modello Unico – e contestuale dichiarazione annuale IVA – anno 2013 (periodo d'imposta 2012) in data 24 settembre 2013; modello Irap anno 2013 (periodo d'imposta 2012) in data 24 settembre 2013; modello 770 anno 2013 (periodo d'imposta 2012) in data 29 luglio 2013 sia nella versione semplificata che in quella ordinaria; si è poi proceduto, nei casi e termini previsti dalla normativa, all'invio telematico delle comunicazioni periodiche Intrastat, Intra 12 e *Black List*.

Durante l'anno 2013 l'Ufficio II ha proseguito come di consueto il servizio di consulenza fiscale ai dipendenti dell'Istituto, operando a diversi livelli: informativo/divulgativo circa le innovazioni intercorse e di consulenza mirata alla risoluzione di dubbi e problematiche correlate sia alla gestione del software sia alla corretta rappresentazione dei dati fiscali richiesti. Anche in tale settore non è tuttavia mancata anche una vera e propria attività di "amministrazione" diretta svolta dall'Ufficio, in relazione al trattamento delle risultanze fiscali da modello 730, come ad esempio per la gestione delle posizioni debitorie correlate a cessazione/quiescenza od aspettativa senza assegni, e addirittura di inserimento manuale di variazioni, a seguito della richiesta del dipendente di non effettuare le trattenute a titolo di acconto previste dalla propria dichiarazione o di effettuarle in misura inferiore.

Si è, inoltre, dato conto, con note pubblicate via web, di alcune innovazioni intercorse (nuove regole di fatturazione dal 1 gennaio 2013, trattamento del lavoro occasionale a seguito della Risoluzione n. 49 dell'Agenzia delle Entrate) nel contempo effettuando, con lo stesso strumento informatico, approfondimenti di alcune tematiche interessanti la gestione di attività proprie dell'Istituto (trattamento fiscale relativo a corsi formazione, non imponibilità IVA ex art. 72 DPR n. 633/1972) mentre è continuata l'analisi delle novità in materia di IMU che ha condotto tra l'altro al versamento dell'imposta dovuta per i locali di Via Gianio della Bella adibiti all'esercizio di attività commerciale.

## Ufficio III. Contratti, Servizi e Spese in economia, Contratti all'estero

Nel corso dell'anno 2013, 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.

A tale proposito, si segnala che l'Ufficio si è compiutamente conformato alla nuova modalità di stipula dei contratti di affidamento di beni servizi e lavori, con la applicazione delle disposizioni contenute nel decreto sviluppo bis, DL 179/2012 convertito in Legge n. 221/2012 che ha modificato l'art. 11, comma 13, del DL.vo n. 163/2006 relativo alla stipula dei contratti. Si precisa, infatti, che il suddetto articolo 11, comma 13, ora prevede che "Il contratto è stipulato, a pena di nullità, con atto pubblico notarile informatico, ovvero, in modalità elettronica secondo le norme vigenti per ciascuna stazione appaltante, in forma pubblico amministrativa a cura dell'Ufficiale rogante dell'amministrazione aggiudicatrice o mediante scrittura privata". La norma in parola ha stabilito, quindi, che tutti i contratti stipulati in forma pubblico-amministrativa, con l'intervento dell'ufficiale rogante, debbano essere necessariamente sottoscritti, a pena di nullità, con modalità elettronica. Al fine di permettere l'attuazione di quanto previsto dalla suddetta norma, si è, quindi, proceduto alla stipula dei contratti in forma pubblico-amministrativa secondo quanto sopraindicato, fermo restando che il Consiglio di Amministrazione dell'Ente nella seduta del 6 febbraio 2013 ha approvato la modifica al Regolamento di contabilità adeguandolo alle nuove disposizioni introdotte dal DL

179/2012 convertito in Legge 221/2012 e che tale deliberazione ha consentito l'adozione del relativo decreto del Presidente dell'Istituto volto a modificare, nel senso imposto dalla normativa in parola, l'art.55 del suddetto Regolamento.

Per quanto concerne gli adempimenti in materia di amministrazione aperta (art. 18 del Decreto Legge 22 giugno 2012, n. 83), si segnala come l'Ente abbia provveduto a rendere disponibile, sul proprio sito istituzionale, una elenco degli ordini e dei contratti stipulati, con un formato digitale conforme con quanto previsto dalla citata disposizione.

Per quanto attiene alla specifica competenza dell'Ufficio III, si è provveduto a realizzare un "database" contenente le informazioni di specifica competenza e, in particolare:

contratti di appalto pubblico stipulati previo esperimento di una procedura ad evidenza pubblica ovvero stipulati con procedura negoziata, nei limitati casi in cui tale procedura risulta ammissibile, ovvero con procedura in "economia" e, da ultimo, attraverso il sistema delle convenzioni e del Mercato elettronico della P.A..

Alla attività dell'Ufficio III RE, così come sopra riassunta, si è aggiunta la collaborazione con l'Ufficio I RE e con l'Ufficio V RE, al fine di garantire la osservanza delle prescrizioni della norma di Legge, con particolare riferimento agli ordini effettuati dalle strutture scientifiche in cui l'Istituto si articola.

Le attività in questione sono state realizzate fino alla abrogazione del citato art. 18 della norma in commento, avvenuta con la introduzione del DL.vo n. 33/2013, che, come noto, ha riformato gli obblighi di pubblicità cui sono tenute le Amministrazioni dello Stato, e modificato le modalità per assicurare la trasparenza in tema di ordini e di contratti.

Nel corso del 2013, inoltre, è continuata l'attività volta al contenimento della spesa per l'acquisto di beni e servizi attraverso l'incremento del ricorso alle convenzioni CONSIP e al mercato elettronico della PA.

Di conseguenza, mediante l'adesione a numerose convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., si è ottemperato al disposto normativo sopracitato.

In particolare l'Istituto sta garantendo l'approvvigionamento di buoni pasto per i dipendenti attraverso una convenzione stipulata dalla CONSIP medesima, come pure si è assicurata la disponibilità di macchine fotocopiatrici tramite la convenzione all'uopo predisposta dalla CONSIP.

Analogamente sono assicurate da convenzioni CONSIP le forniture/servizi di seguito indicati tutte attivate o rinnovate nel corso del 2013:

- telefonia fissa e mobile;
- energia elettrica;
- gas;
- servizio di *facility management* per gli immobili dell'ente;
- gestione delle trasferte di lavoro del personale dipendente.

Si specifica, altresì, che in ossequio alla disposizione contenuta nell'art.7, comma 2, della Legge n.94/2012 di modifica del comma 450, art.1 della Legge n.296/2006, come adeguato dalla Legge di stabilità 2013 (Legge n.228/2012) secondo cui – secondo periodo – “Fermi restando gli obblighi e le facoltà previsti al comma 449 del presente articolo, le altre amministrazioni pubbliche di cui all'articolo 1 del decreto legislativo 30 marzo 2001, n.165, per gli acquisti di beni e servizi di importo inferiore alla soglia di rilievo comunitario sono tenute a fare ricorso al mercato elettronico della pubblica amministrazione ovvero ad altri ad altri mercati elettronici istituiti ai sensi del medesimo art.328 ovvero al sistema telematico messo a disposizione dalla centrale regionale di riferimento per lo svolgimento delle relative procedure”. Di conseguenza, nel corso del 2013 si è costantemente provveduto, per quanto di competenza, alla previa escussione del mercato elettronico della Pubblica Amministrazione, accertando in via preliminare che la previa escussione del Me.Pa non avesse alcun riscontro positivo.

Solo dopo aver posto in essere le verifiche suddette si è proceduto ad acquisizioni di beni e servizi fuori del Me.Pa. Ad ogni buon conto, si fa presente che nel corso del 2013 è notevolmente aumentato il numero di acquisizioni di beni e servizi poste in essere tramite il ricorso al Me.Pa visto che le stesse sono state 56 solo per quanto concerne gli ordinativi diretti di acquisto (OdA).

Sul versante della tempestività dei pagamenti ai fornitori, si è garantito il rispetto dei termini imposti dalla normativa di settore.

In estrema sintesi, si sottolinea come le tempistiche di pagamento nel 2013 siano state in linea con il termine di 60 gg. dall'emissione della fattura nella misura del 97,68%, un dato che risulta migliore di quello registrato in relazione al periodo precedente. Si fa presente, ad ogni buon conto, che le fatture pagate entro 30 giorni dalla loro emissione hanno rappresentato il 94,11% del totale.

La percentuale residua (pari al 2,32%) di pagamenti con tempi superiori a 60 giorni è da considerarsi assolutamente fisiologica attesa anche la particolarità di alcune forniture di interesse dell'Ente, e tenuto conto che, nel periodo di riferimento, sono state liquidate circa n.1750 fatture.

#### **Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti**

Tramite l'Ufficio IV RE, Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti, l'Istituto, nel corso del 2013, ha continuato a gestire, in qualità di coordinatore, i progetti approvati, all'interno della collaborazione con il Ministero della Salute, dalla Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria, nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2010 (nove nuovi progetti di Ricerca Finalizzata per un finanziamento complessivo di € 3.400.000,00 e quattro progetti rivolti ai Giovani Ricercatori per un finanziamento complessivo di € 1.500.000,00). Per quanto attiene i finanziamenti AIRC, a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori dell'Istituto alla *Call for proposal* 2012, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato il finanziamento di n. 14 progetti di ricerca, per un finanziamento complessivo per l'anno 2013 di € 1.195.000,00.

Inoltre, nel corso del 2013, con riferimento alla cooperazione e allo sviluppo, si è continuato nella gestione dell'accordo stipulato nel 2008 con la 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 coordinamento del Programma straordinario oncologico nazionale (cd ACC), nel corso del 2013 si è conclusa la fase relativa alla rendicontazione finanziaria del finanziamento concesso al Ministero della Salute per un importo pari ad euro 30.000.000,00. Questa fase ha comportato: il supporto alle numerose unità esterne che collaborano allo stesso sulle regole di rendicontazione, la raccolta e gestione di tutti i documenti e informazioni inviate, l'assemblamento, in un unico documento, di tutte le spese sostenute.

Nel 2013 è, inoltre, proseguita la partecipazione dell'Istituto ai finanziamenti dei vari programmi europei di cui i più importanti sono il 7<sup>th</sup> *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 e stipulando nell'anno 2013 gli ultimi 8 contratti. In particolare nelle ultime call l'Istituto è risultato vincitore di un coordinamento di un progetto FP7 che ha visto l'ufficio coinvolto sia nella fase di stesura del budget e predisposizione dei documenti necessari, sia nella gestione delle prime fasi di esecutività del progetto anche

attraverso la gestione dei rapporti con i partner stranieri. Durante il mese di settembre è iniziata la comunicazione da parte della Commissione europea delle nuove regole di gestione del nuovo programma comunitario di ricerca e sviluppo “HORIZON 2020”. Il personale dell’ufficio è stato quindi coinvolto nella formazione sulle nuove regole attraverso una analisi continua dei documenti presentati dalla Commissione on line sul sito del programma. È proseguita anche la gestione dei due grandi progetti europei TRAIN e EPISOUTH plus. Il primo, avente l’ambizione di coordinare la mobilità transnazionale dei ricercatori europei, ha visto coinvolti il personale dell’Ufficio nel conferimento di altre 14 borse studio annuali su tematiche riguardanti l’oncologia. Tra le varie attività svolte nel 2013, è proseguito il supporto alla partecipazione dell’ISS nella creazione di strutture di eccellenza permanenti (EATRIS-BBMRI-ECRIN) o nella creazione di Joint Research Unit (GARR) per unire al meglio le conoscenze preesistenti e ottenere maggiori possibilità di finanziamento. Oltre a partecipare alla stesura degli statuti delle nuove infrastrutture, l’ufficio si è occupato anche della revisione degli accordi da stipulare con gli enti afferenti alla rete nazionale soprattutto per quanto riguarda la rete italiana di EATRIS cioè IATRIS.

Nel 2013 si è ampliata anche la tipologia di finanziamenti europei attraverso la stipula di contratti con l’EFSA che ha finanziato 3 nuovi progetti di cui in uno di essi l’Istituto è coordinatore e per il quale l’ufficio ha supportato il responsabile scientifico nelle varie fasi giuridico-amministrative.

Tra le attività svolte dall’Ufficio IV rientra anche la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione (nel 2013 circa 55 unità) nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato (a fine 2013 circa 465 unità), con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto poi ricorso alla concessione di borse di studio (nel 2013 circa 92 unità) a seguito di pubblica selezione, i cui oneri finanziari ricadono su specifici progetti di ricerca.

Occorre menzionare altre esperienze che vedono coinvolto l’Istituto a diverso titolo: finanziamento indiretto di borse per dottorato universitario, attivazione di tirocini che vedono l’Istituto quale ente ospitante e un ridottissimo numero di prestazioni professionali con conseguente gestione fiscale.

Infine, si rappresenta che nel corso del 2013 l’Ufficio IV ha continuato a porre in essere gli adempimenti connessi con l’attività brevettuale, gestendo il portafoglio delle invenzioni brevettate dall’Istituto. L’Ufficio, infatti, ha dato supporto agli inventori, adoperandosi anche al fine di attrarre partners industriali per la commercializzazione e la diffusione delle invenzioni messe a punto nei laboratori ISS. Si è, inoltre, provveduto a consolidare alcune collaborazioni per la ricerca scientifica con importanti atenei italiani e stranieri (prima fra tutti, in termini di fecondità, la *George Mason University*), come pure gli accordi di licenza sottoscritti con partners italiani ed esteri per il trasferimento tecnologico delle proprietà intellettuali.

## **Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico**

Le aree di intervento che nel corso del 2013 hanno visto l’impegno dell’Ufficio V RE sono state: contabilità, presenze, trasparenza, accesso ai documenti amministrativi, privacy e assistenza software e hardware.

Le procedure di servizio gestite riguardano il sistema contabile (SCI, Sistema Contabile Integrato) l’area delle presenze (Term&Talk, Time@Web, Stop&Go e Time Work).

In materia di trasparenza è rilevante l’attuazione dell’art. 18 del DL 83/2012 con la pubblicazione di un link nella homepage del sito ISS, “Amministrazione aperta”.

L'entrata in vigore del DL.vo 33/2013 ha comportato poi l'allestimento del nuovo sito web ISS "Amministrazione trasparente", con la pubblicazione ancora più analitica e dettagliata delle informazioni rispetto alla vecchia normativa sulla trasparenza.

Piano delle Performance per il triennio 2013-2015, Relazione sulla Performance per l'anno 2012 e Validazione dell'OIV sono stati redatti e pubblicati sia sul sito web ISS che in quello denominato "Portale della Trasparenza" predisposto dalla CIVIT (ora ANAC), al quale l'ISS ha aderito a seguito del ricevimento delle credenziali da parte di codesta amministrazione.

L'Ufficio V ha continuato anche nel 2013 la sua azione di supporto in materia di accesso ai documenti amministrativi e ha garantito l'assistenza tecnica software e hardware a tutta l'utenza amministrativa e a quella tecnico-scientifica che ne ha fatto richiesta.

Nel corso del 2013 è stata, inoltre, apportata e quindi pubblicata in G.U. una modifica al "Regolamento dei dati sensibili e giudiziari" dell'ISS, che riguarda la scheda n. 4 "Attività di ricerca statistica e scientifica e il Modulo per i progetti di ricerca che trattano dati personali".

## **Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori**

Anche nell'anno 2013 la Direzione Generale ha perseguito uno degli obiettivi fondamentali prefissati negli anni precedenti, concentrando l'attenzione nel perfezionamento del sistema a garanzia della sicurezza e della salute dei lavoratori e sull'ammodernamento strutturale.

Si riporta di seguito la relazione dell'attività effettuata dal Dirigente della Unità di Gestione Tecnica nel periodo gennaio-aprile 2012. Successivamente, in seguito all'avvicendamento nella responsabilità dell'Ufficio si è avuto un inevitabile rallentamento, con un'attività tendenzialmente tesa all'ordinaria amministrazione.

Nel corso dei primi quattro mesi del 2013 l'attività della GTPSL è consistita nel controllo e nel monitoraggio dei contratti di appalto già avviati nel corso del 2011 e questo sia per ciò che attiene ai lavori di manutenzione e i principali contratti di manutenzione degli impianti e sia per ciò che ha riguardato l'attività del Servizio Prevenzione e Protezione. In particolare per quanto riguarda i lavori:

- Sono stati avviati e firmati i contratti relativi alle manutenzione dei principali impianti presenti in ISS e in particolare il contratto per la manutenzione degli impianti idraulici e il contratto per la manutenzione delle cabine elettriche.
- Nel febbraio del 2012 si è provveduto alla aggiudicazione provvisoria del contratto di appalto per la manutenzione degli immobili in ISS così come previsto dall'elenco Annuale dei lavori.
- È stata espletata la procedura di gara per i lavori dell'edificio 36 con aggiudicazione definitiva e inizio dei lavori.
- Sono state avviate le necessarie verifiche sul progetto definitivo di Via delle Messi d'Oro;
- È stata effettuata la validazione del progetto di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori.
- È stato predisposto il progetto definitivo per la ristrutturazione degli impianti elettrici con la relativa validazione del progetto.
- Si è provveduto alla validazione del progetto definitivo ed esecutivo della manutenzione straordinaria dei servizi igienici come previsto dall'elenco annuale dei lavori.
- Sono state completate le procedure per l'affidamento dei lavori per l'edificio 6 a (ottenimento dei pareri necessari).
- È stato firmato il contratto per la manutenzione di tutti gli impianti frigoriferi presenti in ISS.

- È stato firmato il contratto per lo smaltimento dell'amianto in ISS e in particolare oltre a diversi manufatti presenti in varie zone dell'ISS, si è provveduto allo smaltimento e all'incapsulamento dell'amianto nel locale denominato "Giardino d'Inverno".
- Sono stati eseguiti dei lavori di manutenzione straordinaria nel giardino dell'I.S.S. con una ristrutturazione anche degli impianti di irrigazione e di funzionamento delle principali fontane presenti nel giardino.
- È stato consegnato il progetto definitivo per la manutenzione straordinaria e il restauro della facciata dell'edificio principale di Viale Regina Elena, 299 così come previsto dall'elenco annuale dei lavori per il 2012.
- Sono state indette le procedure di gara per l'affidamento dei lavori di manutenzione straordinaria degli impianti elevatori e per la manutenzione straordinaria dei servizi igienici ambedue interventi previsti nel programma di interventi finalizzati alla messa a norma ai sensi del DL.vo 81/2008 dell'I.S.S. finanziato dal Ministero della Salute.
- È stata verificata la progettazione per la manutenzione straordinaria del locale Centrale Termica presente in ISS.

Per quanto riguarda il Servizio Prevenzione e Protezione sono stati avviati i contratti stipulati nel corso dell'anno precedente e in particolare:

- Sono stati fatti i primi incontri organizzativi per l'avvio delle visite mediche previste dal DL.vo 81/2008 con il nuovo appaltatore definito a mezzo di convenzione Consip.
- È stato avviato il servizio di medici competenti in coordinamento con l'Esperto Qualificato e il nuovo Medico Autorizzato.
- Si è provveduto all'incarico per la definizione delle Deleghe ai sensi del DL.vo 81/2008.

Tra le azioni maggiormente significative in questo settore si evidenzia, tra le altre, l'attività di riclassificazione per la radioprotezione dei lavoratori dell'Ente ad opera del medico autorizzato. È stato implementato il software per la Gestione dei rischi iniziando contestualmente la distribuzione delle autorizzazioni per l'accesso ai vari Dipartimenti, Centri e Servizi, al fine di ottenere un capillare e continuo aggiornamento del Documento di valutazione dei rischi anche grazie alle informazioni immediate e puntuali di cui sono soprattutto i dirigenti e i preposti, quali principali attori del sistema di sicurezza dell'Ente, a disporre. È proseguita altresì l'attività di formazione, informazione e addestramento del personale dell'Ente. È stata espletata un'intera edizione del corso "il rischio in laboratorio: identificazione e prevenzione" effettuato da personale del Servizio Prevenzione e Protezione interno, e destinato soprattutto ai nuovi assunti, ai borsisti, ai tesisti e ai volontari che annualmente frequentano a vario titolo i nostri laboratori. Ben 585 lavoratori sono stati formati sulle metodologie per affrontare e prevenire i rischi connessi all'attività di ricerca espletata nei laboratori dell'Ente. È stata realizzata una prima edizione del corso per gli addetti al primo soccorso nel mese di dicembre.

In tema di gestione delle emergenze si è provveduto alla stesura, dopo il piano di emergenza generale, dei piani di emergenza specifici.



**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 AIFA-ISS

L'AIFA è l'autorità regolatoria italiana responsabile, tra le varie attività, della concessione della autorizzazione alla sperimentazione clinica dei farmaci e dell'Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) dei farmaci ad uso umano. Inoltre, l'AIFA è anche responsabile di una serie di altre attività quali quella di verifica ispettiva delle officine farmaceutiche e quella di sorveglianza dei farmaci prelevati dal mercato in maniera programmata o a seguito di specifiche segnalazioni. Per queste diverse attività da molto tempo l'AIFA ha ritenuto opportuno avvalersi dell'ISS, sia per la consolidata esperienza dei suoi esperti sia per il fatto che esso rappresenta l'OMCL italiano.

In tal senso l'ISS, quale organo tecnico-scientifico dell'SSN, è in possesso di tutti i requisiti di esperienza, professionalità e capacità tecnologica atti a garantire l'idoneo supporto per lo svolgimento di quelle attività tecnico-scientifiche richieste dall'AIFA; tale supporto è fornito secondo accordi condivisi descritti nella Convenzione AIFA-ISS oggetto della presente relazione. Le strutture ISS coinvolte e partecipanti alla Convenzione sono: il CRIVIB, il Dipartimento del Farmaco, il Dipartimento EOMM, il CNESPS, il Servizio Biologico e il Dipartimento BCN. L'ISS predispone annualmente una relazione dettagliata di tutta l'attività svolta che viene trasmessa all'AIFA.

Dal 2002 è in essere anche un processo di Mutuo Riconoscimento per le attività ispettive e per i controlli analitici tra Europa e Canada. In tale processo, a suo tempo e per vari aspetti, venne ovviamente coinvolta anche l'Italia. Uno di questi aspetti, probabilmente il più importante, era costituito dal fatto che, nel sistema ispettivo dell'AIFA, l'ISS riveste il ruolo di *Analytical Capability*, ovvero quello di Laboratorio coinvolto nel controllo analitico dei medicinali. Nell'ambito delle visite, che a suo tempo ebbero luogo in Italia, gli esperti canadesi valutarono l'*Analytical Capability* dell'Istituto anche per quanto riguarda le attività di analisi dei medicinali ad uso umano prelevati dal mercato nell'ambito del *Post Marketing Surveillance Plan* annuale. A seguito di una serie di visite ispettive da parte di team europei e canadesi il processo di mutuo riconoscimento con l'Italia si è concluso positivamente.

### *Attività di valutazione di documentazione*

Nessun medicinale può essere immesso sul mercato senza avere ricevuto l'AIC da parte dell'Autorità Regolatoria rappresentata, a livello Nazionale, dall'AIFA e, a livello Europeo, dall'EMA. Questo obiettivo viene raggiunto mediante la valutazione scientifica dei dati chimico-farmaceutici, biologici, farmaco-tossicologici e clinici che l'industria è tenuta a presentare in un dossier articolato in forma standardizzata a livello europeo (*Common Technical Document*, CTD). Da diversi anni, l'AIFA si avvale di alcune professionalità individuate all'interno dell'ISS per la valutazione dei dati tecnico-scientifici contenuti in tali dossier.

Nello specifico, viene richiesta dall'AIFA al CRIVIB la valutazione tecnico-scientifica di medicinali biologici (quali vaccini batterici e virali per uso umano, immunoglobuline, anticorpi monoclonali, proteine e peptidi ricombinanti, eparine, allergeni, prodotti bioterapeutici e lisati batterici), al Dipartimento del Farmaco quella di medicinali di origine chimica e al Dipartimento EOMM quella di medicinali emoderivati, quali l'albumina, i fattori umani della coagulazione (fattore IX, fattore VIII, fattore X, trombina, antitrombina III, fibrinogeno, complesso protrombinico), il plasminogeno, la colla di fibrina e il plasma umano virus-inattivato e di farmaci oncologici.

In particolare, vengono valutati presso tali strutture i requisiti di qualità e di sicurezza o i dati della sperimentazione non clinica, sia nell'ambito dei processi di concessione di nuove AIC o di loro variazioni a livello nazionale o europeo.

Inoltre, nell'ambito della convenzione, ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fasi II e III, all'ISS viene assegnata la valutazione della qualità dei dati preclinici e del protocollo clinico. Le attività relative alla sperimentazione clinica di Fase I, invece, per le quali l'ISS rappresentava in precedenza l'Autorità Competente, non rientrano nella convenzione suddetta. Attualmente la documentazione tecnico-scientifica relativa a tali sperimentazioni (sebbene esse siano autorizzate dall'AIFA), continua a pervenire in ISS direttamente dai Promotori (attività tariffata). Tale attività è sostenuta da un segreterato tecnico-scientifico, una segreteria amministrativa e un *pool* di esperti afferenti a vari Dipartimenti/Centri dell'ISS (FARM, CRIVIB, EOM, BCN, AMPP, CNMR).

Al Dipartimento EOMM e al CRIVIB viene richiesta inoltre la valutazione dei requisiti di qualità e sicurezza del plasma o derivati del plasma oggetto di richiesta di autorizzazione all'importazione sul territorio nazionale, secondo la normativa vigente.

Per quanto riguarda l'aspetto delle terapie avanzate, il Reparto di Terapia Genica e Cellulare del Dipartimento BCN è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali prodotti medicinali, come definiti nel Regolamento 1394/2007/EC. Gli esperti del Reparto forniscono all'AIFA pareri sugli aspetti di qualità e di preclinica per le autorizzazioni a studi clinici di fase II e III relativamente a tali prodotti

Per quanto riguarda i radiofarmaci, il Dipartimento del Farmaco è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali medicinali. Gli esperti del Dipartimento partecipano a un gruppo di lavoro AIFA dedicato alla valutazione di radiofarmaci sugli aspetti di qualità e di clinica. Forniscono pareri per la valutazione nell'ambito di concessione di AIC e ammissibilità alla sperimentazione clinica relativamente a tali prodotti.

Inoltre, molti esperti dell'ISS sono coinvolti dall'AIFA, per la loro professionalità, nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice* richiesti a livello europeo (EMA) o a livello nazionale.

In ottemperanza al DL del Ministero della Salute 28 dicembre 2000, in recepimento della Direttiva 1999/82/CE, i titolari e i richiedenti di AIC di medicinali sono tenuti a dimostrare che i loro prodotti rispettino i requisiti di sicurezza per quanto concerne i rischi di trasmissione delle EST. La documentazione a supporto di tali requisiti è valutata, quando richiesta, dal Gruppo GESTISS, una struttura interdipartimentale che riunisce expertise scientifiche diverse e che fornisce un parere tecnico-scientifico all'AIFA per tutto ciò che riguarda le problematiche relative alle EST.

Infine, sempre nell'ambito dell'accordo con AIFA, il CNESPS svolge attività di valutazione degli studi clinici relativi alla dimostrazione di efficacia di vaccini batterici e vaccini virali nelle fasi di registrazione a livello nazionale o europeo anche nell'ambito delle Procedure Centralizzate condotte presso l'EMA. Il CNESPS collabora con l'AIFA anche per una serie di attività di farmacovigilanza dei vaccini e coordina il monitoraggio delle reazioni avverse di prodotti di origine naturale (integratori, prodotti a base di erbe).

#### *Attività di controllo*

I medicinali immessi in commercio sono sottoposti, secondo una pianificazione annuale di Farmacosorveglianza gestita dall'AIFA, al monitoraggio della loro qualità, sicurezza ed efficacia. Per lo svolgimento di parte di tale attività, l'AIFA si avvale del supporto tecnico dell'ISS in quanto, in base all'art. 30 del DL.vo 219/2006, l'ISS è l'OMCL in Italia. In tale ambito il CRIVIB, il Dipartimento del Farmaco, il Dipartimento EOMM e il Servizio Biologico sono direttamente coinvolti nell'attività di monitoraggio *Post-Marketing* per il controllo dei medicinali chimici, immunobiologici (vaccini batterici e virali e immunoglobuline), emoderivati (albumina, fattori della coagulazione, antitrombina III, plasma umano inattivato) e medicinali sterili.

Annualmente, le strutture dell'ISS coinvolte in questa attività, su richiesta dell'AIFA propongono un elenco dei prodotti commercializzati sul territorio nazionale da sottoporre a controllo analitico sulla base di indicatori di qualità e sicurezza prestabiliti.

Molte attività analitiche comportano lo sviluppo e la convalida di specifici metodi dedicati e sono obbligatoriamente svolte dall'ISS nell'ambito di un Sistema di Assicurazione di Qualità, in accordo a norme internazionali (norma ISO/IEC 17025). Tale attività di farmacovigilanza è svolta anche a livello europeo, dove l'ISS partecipa alla sorveglianza dei prodotti immessi sul mercato attraverso procedure centralizzate (*Centrally Authorized Products, CAP*); tale attività viene condotta nell'ambito del network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Sempre nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza, in particolare nell'ambito dell'attività analitica condotta per AIFA, l'ISS esegue analisi di laboratorio su specifici lotti di farmaci in seguito a segnalazioni di difetti o presenza di corpi estranei. Tale attività viene anche estesa al contrasto alla contraffazione farmaceutica e come attività sollecitata da segnalazioni di inefficacia e/o di reazioni avverse, in relazione sia ai farmaci chimici che biologici.

In questo contesto opera anche il Servizio Biologico, che esegue in particolare il saggio di sterilità, il saggio per la ricerca delle endotossine batteriche e il saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni, sia su medicinali, sia su dispositivi medici (in quest'ultimo caso anche al di fuori dell'accordo con l'AIFA). Queste attribuzioni sono state stabilite dal DM n 528 del 21/11/1987 e mantenute in vigore nel regolamento dell'ISS. Tutti i saggi analitici menzionati in questa relazione vengono svolti dalle strutture dell'ISS ovviamente a seguito di richiesta dell'AIFA, cui la convenzione e dunque il presente rapporto sono associate.

Tuttavia, occorre sottolineare che le stesse attività possono anche essere svolte su richiesta del Ministero della Salute e dell'Autorità Giudiziaria al fine di verificare la qualità dei prodotti prelevati sul territorio nazionale nell'ambito delle attività di farmacovigilanza anche a seguito di ispezioni alle industrie produttrici di farmaci e/o a supporto degli eventi di *Rapid Alert* segnalati dagli organi competenti.

#### *Attività ispettiva*

La qualità e, indirettamente, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale viene tenuta sotto controllo anche a livello di produzione presso le officine farmaceutiche attraverso visite ispettive effettuate da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. Lo scopo delle ispezioni è la verifica dell'applicazione delle norme GMP nonché il rispetto delle leggi nazionali e europee da parte delle aziende produttrici.

L'ISS svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA. L'attività è inclusa nell'Accordo di Collaborazione con AIFA e riguarda le ispezioni alle officine di produzione di medicinali (Prodotto Finito) e alle officine produttrici di API, situate su territorio nazionale o extraeuropeo.

In ISS tale attività è coordinata dal Direttore del CRIVIB. L'attività si esplica nella effettuazione delle ispezioni da parte degli ispettori ISS, e nel reclutamento di nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale ISS. Il personale, per partecipare alle ispezioni, deve partecipare e superare i corsi di formazione interni ed esterni all'ISS e all'AIFA. In appoggio agli ispettori, talvolta, partecipano anche "esperti di prodotto" dell'ISS.

Tutti gli esperti e gli ispettori partecipano alle riunioni indette da AIFA su molteplici tematiche legate alla qualità dei farmaci.

#### *Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iper-reattività (ADHD)*

L'AIC del metilfenidato in Italia, dispensabile dall'SSN, rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta da ADHD. Il monitoraggio ha lo scopo di garantire l'accuratezza della prescrizione, la sicurezza d'uso e verificare il beneficio della terapia, nonché l'adesione alla stessa da parte dei pazienti (*compliance*) nel medio e lungo periodo.

In risposta a queste esigenze è stato istituito un apposito “Registro Italiano del Metilfenidato” per i soggetti affetti da ADHD, coordinato dal Dipartimento del Farmaco in collaborazione con l’AIFA, la Conferenza Permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano e la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute. Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di Riferimento) per garantire l’accuratezza diagnostica ed evitare l’uso improprio del medicinale. Ha l’obiettivo di costituire una banca dati anonima, allocata presso l’ISS, che ne è responsabile. Il fine è l’armonizzazione della gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei Neuro Psichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall’ISS.

### **Resoconto attività 2013**

Nel corso del 2013 tutte le strutture ISS coinvolte nella Convenzione hanno svolto le attività di controllo e valutazione di competenza precedentemente indicate.

#### *Attività di valutazione*

Sono stati espletati da tutti i gruppi coinvolti nella convenzione un numero considerevole di pareri richiesti dall’AIFA per i prodotti di competenza. La valutazione per alcuni di essi è ancora in fase interlocutoria, spesso per la complessità dell’argomento. Nel corso dell’anno è notevolmente aumentata, per tutte le strutture coinvolte, l’attività di valutazione di dossier di prodotti nell’ambito di Procedure Centralizzate a livello europeo soprattutto in quelle per cui l’Italia rappresenta il Paese di riferimento per il coordinamento a livello europeo.

Molti esperti dell’ISS sono stati coinvolti dall’AIFA per la loro professionalità nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice*, prevalentemente relativi ai medicinali biotecnologici. È notevolmente aumentata la richiesta di pareri da parte di AIFA sulla parte di qualità di dossier di medicinali da impiegare in sperimentazioni di fase III coordinate a livello europeo. Sono stati anche forniti numerosi pareri per l’autorizzazione all’importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell’art. 5 del DM 12 aprile 2012.

Infine, sono state condotte importanti attività nel settore dei vaccini, dove l’ISS è stato chiamato nell’ambito della convenzione a valutare la parte clinica di vaccini sottoposti a Procedure Centralizzate, i documenti relativi a misure di Follow-Up (FUM) e a obblighi da assolvere dopo la registrazione (SOBs).

#### *Attività di controllo analitica*

Nell’ambito dell’attività di controllo della Convenzione AIFA-ISS sono stati effettuati da parte del Dipartimento del Farmaco accertamenti analitici su circa 150 lotti di medicinali sia nell’ambito del programma di controllo annuale, sia per l’indagine a seguito di segnalazioni di difetti, presenza di corpi estranei, reazioni avverse e inefficacia, sia per la lotta alla contraffazione.

Al CRIVIB sono state richieste circa 60 analisi di laboratorio su medicinali immunobiologici e il Dipartimento EOMM ha effettuato controlli analitici di 18 lotti di medicinali emoderivati secondo il Programma di Controllo Annuale.

Per quanto riguarda il Servizio Biologico, nel corso del 2013, oltre alle analisi eseguite per i casi di segnalazione, sono stati posti al controllo 25 lotti di specialità medicinali sterili iniettabili, per un totale di 758 unità di campione ed è stata individuata una specialità medicinale, non sterile, per la quale è stato disposto il recall su territorio nazionale e internazionale.

Le attività di verifica periodica del Servizio Biologico sono state condotte nei tempi previsti.

#### *Attività ispettiva*

Nel corso del 2013, nell’ambito dell’Accordo di Collaborazione AIFA-ISS, sono state eseguite 64 Ispezioni a ditte che producono API e Prodotto Finito.

Negli ultimi anni, gli Uffici GMP e API dell'AIFA, hanno inviato all'ISS l'elenco delle ispezioni da effettuare nel mese successivo. Vengono così individuate e segnalate le disponibilità degli Ispettori ISS all'AIFA per l'organizzazione dei *team* ispettivi che effettueranno le ispezioni necessarie.

Nell'ambito dell'organizzazione delle attività ispettive, sempre maggiore attenzione è stata fornita alla qualifica dell'ispettore e al passaggio delle figure dal livello di "Osservatore" a quello di "Ispettore Junior" e successivamente a quello di "Ispettore Senior". Il reale valore aggiunto dell'attività ispettiva nell'ambito dell'Accordo di collaborazione con AIFA è dato dal fatto che con la continua progressione da Osservatore a Ispettore Senior si eleva il numero totale di ispettori che possono operare come *Team Leader* e dunque aumenta il numero di ispezioni che possono essere effettuate per mese.

#### *Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)*

Nel corso del 2013 sono stati iscritti nel registro 387 nuovi bambini e adolescenti affetti da ADHD. Risultano attivi 96 centri di riferimento su tutto il territorio nazionale: 3 centri hanno più di 100 pazienti, 18 centri hanno 50 pazienti o più. È stata condotta un'attività costante di monitoraggio a distanza per garantire la qualità dei dati e la loro completezza. In particolare, sono stati monitorati alcuni centri, segnalati da associazioni esterne come non osservanti le procedure operative standard previste per l'attivazione dei piani terapeutici individuali. Il gruppo di lavoro del Dipartimento del Farmaco dedicato all'ADHD ha sviluppato, in collaborazione con il servizio informatico dell'ISS, una nuova piattaforma web, più snella ed efficiente, su cui nei prossimi mesi sarà trasferito il database del registro. In collaborazione con l'AGENAS, l'ISS sta sviluppando una linea guida italiana sulla sindrome.

#### **Attività programmata 2014**

Il rinnovo della Convenzione AIFA-ISS per il periodo 2014-2016 (in fase di finalizzazione e predisposto come draft con l'AIFA sulla base di quanto già avviato/sviluppato in precedenza) prevede sostanzialmente il mantenimento a regime di gran parte delle attività incluse nell'accordo precedente.

#### *Attività di valutazione*

Non è facilmente quantizzabile la quantità di pareri che verranno richiesti dall'AIFA nell'anno 2014. Tuttavia, da una analisi preliminare dei trend si evidenzia che ancora per il 2014 le richieste saranno sostanzialmente di eguale numero rispetto agli anni precedenti, mentre potranno cambiare le tipologie dei prodotti per i quali verranno richiesti i pareri. Per questo motivo si prevede di continuare a svolgere l'attività valutativa dei dossier di registrazione dei prodotti di competenza di ciascuna struttura.

Gli esperti delle strutture ISS continueranno ad essere coinvolti nella valutazione dei dati di qualità, non clinica e clinica presenti nei dossier di supporto alle richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche di Fase II/III e verranno forniti all'AIFA pareri scientifici per procedure di *Scientific Advice*.

È stata inoltre pianificata l'attività di censimento dell'uso dei farmaci fuori indicazione terapeutica nelle malattie neurologiche e psichiatriche. Continuerà il supporto alla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, su richiesta della stessa, di pareri motivati tecnicamente e scientificamente sull'opportunità di inserimento di principi attivi nelle liste previste dalla Legge 648/1996 per le malattie di competenza neurologica, psichiatrica ed endocrinologica.

#### *Attività di controllo*

L'unica attività specificatamente programmata nell'ambito di questa convenzione riguarda il Programma di Controllo Annuale dei medicinali.

Anche per l'anno 2014 sono state fornite all'AIFA le indicazioni necessarie per sottoporre a controllo analitico circa 50 lotti di prodotti Immunobiologici da inviare al CRIVIB; è stato concordato il controllo su 25 lotti di vari medicinali emoderivati per il Dipartimento EOMM e su 70 medicinali chimici, sia prodotti finiti che materie prime, per il Dipartimento del Farmaco.

Per quanto riguarda l'attività di contrasto alla contraffazione, si prevede di incrementare i controlli volti alla ricerca di sostanze farmacologicamente attive non dichiarate negli integratori alimentari.

Anche per il Servizio Biologico la programmazione delle attività per il 2014 prevede il proseguimento delle attività di controllo analitico e documentale previsti dalla collaborazione con AIFA. Più in dettaglio, è stato chiesto di sottoporre a controllo analitico 25 lotti di specialità medicinali sterili iniettabili. Per l'anno 2014 l'attenzione è stata concentrata soprattutto su fiale e flaconi di piccolo volume distribuiti in ambito ospedaliero. Si fornirà, inoltre, supporto analitico alle attività di farmacovigilanza dell'AIFA a seguito di segnalazioni di casi avversi, presenza di corpi estranei in medicinali in commercio.

#### *Attività ispettiva*

Si prevede che il numero delle ispezioni richieste potrà aumentare, in considerazione dell'incremento del numero di Ispettori ISS. Ovviamente scopo della convenzione è anche contribuire al mantenimento di un ottimo livello di professionalità degli ispettori attualmente presenti in organigramma. In tal senso 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 Farmaceutici Industria (AFI) verrà nuovamente coinvolta nel processo di formazione degli Ispettori. In particolare, continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale con l'obiettivo di armonizzare il comportamento dei vari Ispettori.

#### *Attività del Registro nazionale della Sindrome da Deficit di attenzione e iperattività (ADHD)*

Proseguirà il monitoraggio della prescrizione di farmaci per l'ADHD con particolare attenzione al profilo di sicurezza. Verrà valutata l'efficacia terapeutica dei diversi trattamenti dell'ADHD, farmacologici e psico-sociali. Poiché l'AIFA ha esteso l'indicazione d'uso dell'Atomoxetina anche agli adulti, il registro dovrà essere reso idoneo a raccogliere i dati di prescrizione della popolazione adulta.

Saranno intensificati i controlli incrociati tra database del registro e prescrizioni raccolte dalla Federfarma per individuare casi di prescrizioni improprie.

Gli Esperti collaboreranno alla redazione delle linee guida italiane per l'ADHD. Questa attività è finanziata e coordinata AGENAS. L'ISS è presente nel panel di esperti. Seguirà quindi l'analisi dei dati scientifici presenti nel database e la diffusione dei risultati salienti attraverso la letteratura scientifica peer reviewed e il sito web dedicato ([www.iss.it/adhdwww.iss.it/adhd](http://www.iss.it/adhdwww.iss.it/adhd)), e la redazione e invio di tre *newsletter*, con cadenza quadrimestrale, per i centri di riferimento regionali. Infine verrà organizzato un meeting a fine anno 2014, con i centri di riferimento regionali.

## **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 nella serie ISTISAN Congressi (07/C8 e 08/C10).

## Resoconto attività 2013

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 e 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 2014**

Verranno realizzare attività scientifiche congiunte e in particolare:

- un workshop sulle malattie rare non diagnosticate, in cui verranno approntate le sfide conoscitive e nuove strategie diagnostiche;
- scambio di esperienze di ricercatori fra le due istituzioni;
- elaborazione e pubblicazioni di manoscritti.

### **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 diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (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 6 dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di 2 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 4 studi clinici.

### Resoconto attività 2013

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

La ricerca è attualmente in corso sia sul versante statunitense, presso i laboratori della GMU, che in Italia presso le infrastrutture (*Facility*) implementate in Italia grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici sono stati raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale e stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale Maggiore di Milano, con il coordinamento dell'ISS. Per eseguire le suddette analisi, i ricercatori della GMU selezionati in Italia nell'ambito del Programma, hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS specifici sottogruppi di sieri selezionati per tipo di tumore e stadio clinico e stratificati per sesso ed età, con relativi controlli da soggetti sani. I sieri sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica e oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pretrattati con le nanoparticelle sono attualmente in corso ed hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (es. per il cancro della prostata) la cui validazione è in corso.

Nel mese di marzo 2013 è stata organizzata ed eseguita una spedizione di sieri da analizzare riguardante gli studi sul cancro dell'ovaio e del colon.

Nel corso del 2013 è stata anche completata e pubblicata la prima parte degli studi condotti dalla Facility di Analisi di Miscela Complesse di Proteine (*Complex Protein Mixture CPM Analysis*) creata nell'ISS con il supporto del Programma di Oncoproteomica Italia-USA. Tali studi hanno consentito di sviluppare una nuova metodica, identificata con il nome TRIDENT e oggetto di richiesta di brevetto internazionale, per analizzare le proteine del siero, la cui applicazione ai pazienti affetti da melanoma cutaneo ha consentito di identificare alcuni nuovi biomarcatori potenzialmente utili per la diagnosi precoce del suddetto tumore.

L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali che si aggiungono alle altre attività che hanno portato allo sviluppo di numerosi brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA, alla creazione di imprese *spin-off* e all'avvio di diversi studi clinici.

### **Attività programmata 2014**

Nel corso del 2014 è prevista la continuazione delle analisi sui campioni di siero provenienti da pazienti oncologici e soggetti controllo, e pubblicazione dei risultati. Saranno anche estesi gli studi ad altre patologie oncologiche di cui sono stati già collezionati i campioni biologici e saranno condotte specifiche sperimentazioni per verificare l'efficacia come marcatori predittivi di neoplasia delle molecole identificate nel corso degli studi. A tal fine saranno condotti studi di validazione anche per verificare la loro specificità. Il Coordinamento del Programma Italia-USA curerà anche la selezione e spedizione in USA di nuovi campioni da pazienti oncologici e controlli, stoccati nella Biobanca, per effettuare le analisi di validazione dei profili diagnostici identificati. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche.

### **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.

### **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 e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del 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 (*Dendritic Cells*, DC) 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 e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche 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 2013

Nell'ambito dell'attività di produzione di farmaci cellulari è stato chiuso lo studio clinico *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma e nel corso del quale sono stati arruolati 7 pazienti. Di questi solo 5 hanno ricevuto il trattamento. Non è stato possibile somministrare il vaccino terapeutico a due dei pazienti per motivi legati alle loro condizioni cliniche. Nel primo caso la produzione del farmaco è stata interrotta a causa di un eccesso di contaminazione granulocitaria, dovuta all'alterata formula leucocitaria del paziente; nel secondo caso il paziente è andato in progressione nell'intervallo di tempo compreso tra la procedura di aferesi e il rilascio del vaccino. L'obiettivo primario dello studio, cioè la tollerabilità del vaccino cellulare, è stato raggiunto. Non sono, infatti, stati registrati eventi avversi dopo le somministrazioni del trattamento tranne sporadici e passeggeri fastidi al sito d'inoculo. È stata anche completata la raccolta dei campioni di follow-up dei pazienti e i risultati dei saggi, necessari a rilevare la risposta immune elicitata dal trattamento, sono attualmente in fase di valutazione.

Nel corso dello scorso anno abbiamo inoltre completato la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due ulteriori protocolli sperimentali:

- *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities* (collaborazione con Università Sapienza di Roma), attualmente in fase di autorizzazione;
- *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma), autorizzato dalla Commissione a gennaio 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS, la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari. Nel 2013 è stato raggiunto un importante risultato nell'ambito dell'attività di EATRIS con il conseguimento dello stato giuridico di ERIC.

## Attività programmata 2014

L'attività programmata prevede l'avvio degli studi clinici indicati nel resoconto del 2013.

Nell'ambito del primo studio i pazienti, affetti da leucemia linfoide acuta Philadelphia positivi (ALL Ph+), verranno arruolati dal gruppo del Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia dell'Università Sapienza di Roma e sottoposti alla procedura di aferesi presso l'UOC di Immunoematologia e Medicina trasfusionale del Policlinico Umberto I, Roma. Le cellule del sangue periferico, raccolte mediante la procedura di aferesi, verranno espansee e attivate *ex vivo* presso FaBioCell, sottoposte ad un pannello di saggi per il controllo di qualità e conservate in vapori d'azoto liquido. La dose necessaria per il trattamento sarà inviata, di volta in volta, in condizioni controllate, al centro clinico per la somministrazione autologa al paziente. Scopo dello studio è il trattamento di pazienti adulti (età ≥60) per i quali il tasso di ricaduta, successivo al raggiungimento della completa remissione ematologica (CHR), rimane elevato

sebbene siano state introdotte, negli ultimi anni, nuove strategie terapeutiche che hanno portato ad un notevole incremento dell'aspettativa di vita per i pazienti in età pediatrica. Negli studi preliminari, su cui è basato il razionale del trattamento, hanno dimostrato che le cellule NK, espanse e attivate in presenza di Interleuchina-2 e Interleuchina-15, sono in grado di lisare blasti tumorali autologhi.

Il secondo studio verrà svolto in collaborazione con la Dott.ssa Cox presso l'Ospedale Sant'Andrea di Roma dove i pazienti verranno arruolati e sottoposti ad aferesi. Dalle cellule del sangue periferico, ottenute mediante la procedura di aferesi, verranno selezionati, presso FaBioCell, i monociti. Questi verranno poi indotti al differenziamento in DC in presenza di GM-CSF e IFN $\alpha$ . Con questo trattamento, oggetto di un brevetto del nostro gruppo, si ottiene un particolare tipo di DC, definite IFN-DC, particolarmente efficienti nel captare, processare e presentare ai linfociti gli antigeni inducendo una potente risposta immunitaria. Le cellule verranno inoculate intratumore dopo il trattamento del paziente con Rituximab, farmaco impiegato come terapia standard, in associazione alla chemioterapia, nel trattamento di pazienti affetti da linfomi indolenti. Nel nostro schema di trattamento verrà sfruttata la capacità del Rituximab di indurre l'apoptosi delle cellule linfomatose CD20+. Infatti, la somministrazione del farmaco induce l'apoptosi delle cellule tumorali rendendole disponibili ad essere fagocitate dalle IFN-DC autologhe, somministrate il giorno successivo al trattamento. Se attivazione immunologica, attività terapeutica e sicurezza delle IFN-DC saranno ritenute soddisfacenti, questo studio potrebbe aprire la strada ad un utilizzo più precoce, nei pazienti affetti da patologie linfoproliferative indolenti, di terapie cellulari e, possibilmente, ad un miglioramento della sopravvivenza, qualità della vita e riduzione degli alti costi di trattamento.

Proseguiranno, nel corso di questo anno, le attività dedicate al coordinamento delle reti per lo sviluppo e la promozione della medicina traslazionale con l'obiettivo di gestire e ampliare una rete di servizi, infrastrutture, competenze, eccellenze e realtà emergenti disperse nel Paese, al fine di promuovere le principali aree della biomedicina e catalizzare lo sviluppo economico e biotecnologico.

## **Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN*)**

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è una rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica coordinata dall'ISS e rappresenta l'unità nazionale del network europeo.

L'infrastruttura ECRIN è nata come progetto di ricerca europeo finanziato nel VI e VII Programma Quadro e si propone di sostenere progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea, che sia in grado di coprire ogni area della sperimentazione clinica (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive), di assicurare i requisiti di qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici complessi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in una fase di servizi e consulenza al progetto prima della sottomissione al Comitato Scientifico (ECRIN *Scientific Board*). Quest'ultimo valuta il progetto sul piano scientifico e ne verifica la rispondenza ai requisiti richiesti: in caso di giudizio positivo, lo studio multinazionale viene supportato e l'infrastruttura fornisce tutti i servizi necessari alla sua attuazione, dalla sottomissione alle autorità competenti e ai comitati etici sino al monitoraggio, al reporting degli eventi avversi, al data management e alla formazione del personale.

L'aspetto peculiare di ECRIN è il supporto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei Paesi europei.

Attualmente in ECRIN sono rappresentati 14 Paesi europei (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) che partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici (nodi) o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) dagli *European Correspondents*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali.

I nodi nazionali sono una rete formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres*, CRC) o Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units*, CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di *European Research Infrastructures Consortium* (ERIC), struttura europea legalmente riconosciuta, che assicurerà la sostenibilità dell'infrastruttura da parte degli Stati Membri firmatari l'accordo.

La partecipazione italiana ad ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica italiana no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative presenti in tale campo, che vanno dall'eterogeneità nella regolamentazione tra i diversi stati alla necessità di estendere gli studi ad un numero adeguato di soggetti, e, non ultimo, la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso scientifico del nostro Paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 sono stati finalizzati e firmati i documenti previsti per la richiesta di riconoscimento del Consorzio Europeo delle infrastrutture di ricerca ERIC e il 29 novembre la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e la Francia come coordinatore.

Nel corso del 2013, nell'ambito del progetto FP7 ECRIN-Integrating Activity (ECRIN-IA), il WP7, al quale l'ISS partecipa come coordinatore di ItaCRIN, ha lanciato il bando per il sostegno di *trial* clinici multinazionali nelle aree di malattie rare, dispositivi medici e nutrizione e sono stato selezionati otto progetti europei.

Riguardo al nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, nel 2013 è stato aggiornato il sito web ([www.itacrin.it](http://www.itacrin.it)), in cui sono riportate le informazioni utili ad illustrare

obiettivi, attività e progetti correlati al nodo. Il sito prevede anche un'area riservata, per i soggetti interessati a partecipare alle attività del nodo, sia in veste di esperti in grado di fornire consulenza, sia in veste di ricercatori legati a strutture (centri di ricerca clinica e/o unità di sperimentazione clinica) in grado di fornire servizi per la sperimentazione.

L'identificazione delle strutture potenzialmente interessate a partecipare a ItaCRIN è iniziata attraverso il database, messo a disposizione dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali dell'AIFA, che raccoglie i ricercatori italiani responsabili di studi clinici multinazionali, nelle diverse aree di ricerca medica. Nel corso dell'anno, l'elenco è stato elaborato allo scopo di predisporre un indirizzario utile a contattare direttamente i responsabili e sottoporre loro il questionario preparato da ECRIN, al fine di individuare i servizi disponibili presso le strutture in cui tali ricercatori operano.

Il questionario è stato pubblicato online nell'area riservata del sito di ItaCRIN e sarà il punto di riferimento per la creazione del database in cui saranno raccolte le informazioni anagrafiche dei ricercatori, le strutture di riferimento e le attività di servizio messe a disposizione. Ciò costituirà lo strumento chiave per la realizzazione del nodo stesso.

## **Attività programmata 2014**

La strutturazione del nodo ItaCRIN procederà attraverso la diffusione del questionario online tra i ricercatori interessati. I target potenziali saranno raggiunti tramite mail e/o telefono al fine di illustrare gli obiettivi e le attività di ItaCRIN/ECRIN. Sono programmate riunioni del comitato consultivo del nodo al fine di individuare le modalità di attuazione del nodo stesso. Il sito web [www.itacrin.it](http://www.itacrin.it) sarà aggiornato con le attività europee e nazionali.

Per quanto riguarda il progetto ECRIN-IA, ItaCRIN sarà coinvolto nelle attività, previste dal WP7, di supporto alla sperimentazione clinica dei progetti che otterranno parere positivo del comitato scientifico di ECRIN e che prevederanno il coinvolgimento dell'Italia.

Per il consorzio ECRIN-ERIC, è previsto l'inizio delle attività con le riunioni mensili dell'Assemblea dei Membri (rappresentanti governativi dei Paesi membri) e le teleconferenze del Network Committee (rappresentanti dei partner scientifici), con l'elaborazione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), e la selezione del personale.

## **Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I**

### *Ruolo dell'ISS nell'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.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella Legge n. 189 dell'8/11/2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuite dal DL.vo 24 giugno 2003, n. 211, all'ISS sono trasferite all'AIFA".

Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti".

#### *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.

L'ISS ritiene che la promozione della sperimentazione di fase I rimanga parte integrante della propria mission, e per tale ragione la segreteria scientifica e amministrativa stanno collaborando molto attivamente con AIFA per permettere che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

### **Resoconto attività 2013**

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21/10/2011, ha continuato ad operare per tutto il 2013. Nel corso dell'anno si sono svolte undici riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 75 domande di autorizzazione (il numero più alto mai registrato fino a questo momento) e 163 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si avvale del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Con

l'eccezione di un primo ricercatore appartenente al Dipartimento di BCN, 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 audizioni *pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Nel corso del 2013, a seguito delle note vicende riguardanti il cosiddetto "metodo Stamina", la Commissione ha discusso approfonditamente sui criteri che dovrebbero essere seguiti per la sperimentazione di terapie cellulari. Da tale discussione è scaturito il proposito di pubblicare sui siti di ISS e AIFA i requisiti (in termini di razionale, evidenze precliniche, modalità di preparazione, ecc.) identificati al riguardo dalla Commissione.

## Attività programmata 2014

Anche in conseguenza del trasferimento di competenze sopra descritto, nel corso del 2014 dovrà essere riorganizzata l'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica.

Infine, la segreteria tecnico-scientifica continuerà, insieme alla Commissione e all'Autorità Competente, a mettere in atto delle iniziative che consentano 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.

## Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni '80 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 '90 ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni biologici in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 nel CNESPS dell'ISS una banca per la raccolta e la crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è composta da cinque contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di  $-196^{\circ}\text{C}$ ) e tre contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di  $-132^{\circ}\text{C}$ ). Sono disponibili sei freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  sono inoltre contenuti i campioni di urine delle 24h per lunga conservazione. In quattro freezer a  $-30^{\circ}\text{C}$  sono contenuti 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, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer.

Parcellizzare i diversi materiali biologici in più aliquote di minimo volume in *paillettes* 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* 0,5 mL di materiale biologico e di chiudere le *paillettes* a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le *paillettes* sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato. Sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Il materiale così suddiviso viene immerso in azoto liquido.

Campioni di urine delle 24 ore vengono stoccati in tubi da 10 mL, conservati in scatole che permettono la mappatura e conservate in freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

La saliva viene conservata a T ambiente finché non viene processata per estrarre il DNA genomico. Le aliquote di DNA sono conservate a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

I frammenti di cordone ombelicale sono posti in crioprovette e congelati nel più breve tempo possibile senza alcun processamento a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

Al momento attuale afferiscono alla banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health

*Examination Survey* (OEC e OEC/HES) 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 raccolti dal 1987 al 2012;

- Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE il cui obiettivo comune 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 2900 individui.
- 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 (DNA da saliva, N gemelli=1550; *buffy coat*, siero e plasma, N gemelli=450) appartenenti a 2000 gemelli.
- 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 3500 individui.
- Progetto PICCOLI + in cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up e vengono monitorati *outcome* di salute pediatrici. Al dicembre 2012 nella biobanca CNESPS erano conservati circa 39.000 campioni tra sangue, siero, plasma, frammenti di cordone, spot su carta bibula.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia la tipologia del campione biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della *privacy*. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard, impiegate in diversi studi internazionali. La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

Il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna, la BIOREP e quotidianamente effettuato anche da personale del CNESPS.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI).

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

### Resoconto attività 2013

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Nel 2013 il progetto PICCOLI+ ha arruolato 800 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 18000 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIÙ-SALUTE sono stati stoccati 6256 campioni biologici di siero, plasma, buffy coat ed emazie in azoto liquido e di 425 urine delle 24 ore in freezer a -80°C di popolazione generale residente a Torino. Tali campioni contribuiscono anche allo studio SPoTT (Sorveglianza sulla Salute della Popolazione nei pressi del Termovalorizzatore di Torino), coordinato dal Dipartimento Integrato della Prevenzione - ASLTO1.

Sono stati inviati 8286 campioni di siero e di plasma ad Amburgo per le analisi relative al progetto BIOMARCARE.

La banca è entrata a far parte della rete italiana del BBMRI-IT e come tale nell'ERIC-banche biologiche; i rappresentanti della banca biologica del CNESPS hanno partecipato al kick-off meeting del BBMRI-IT che si è svolto a Verona l'8 ottobre 2013; nell'occasione è stato presentato il Progetto Piccoli+. Il Progetto Piccoli+ è stato presentato anche alla riunione annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.

Attualmente la banca biologica consta di circa 285.000 aliquote di campioni biologici (12.000 aliquote di urine; 265.000 aliquote comprensive di siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate; 4.500 aliquote di DNA; 7.000 aliquote di frammenti di cordone ombelicale; 2.500 cartoncini di carta bibula con spot di sangue dal tallone).

## **Attività programmata 2014**

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

L'arricchimento della banca biologica prevede per il 2014 l'arruolamento di altre 500 coppie mamma-bambino nell'ambito del progetto Piccoli+ e di 400 soggetti estratti dalla popolazione generale di età 35-74 anni residenti a Bergamo e a Reggio Calabria nell'ambito del progetto MENO-SALE-PIÙ-SALUTE.

La biobanca del CNESPS entrerà a far parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

## **Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, *data mining***

### *Sequenziamento DNA*

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 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 4 Terabyte. Su tale infrastruttura è stata installata la versione off-instrument del software.

### **Resoconto attività 2013**

Sono state messe a disposizione risorse per la conservazione dei dati ad alta affidabilità ed è stato predisposto un'infrastruttura che semplifica la gestione di sequenziamenti provenienti anche da altre fonti che non sia il *GS FLX System*.

Dato l'alto costo di un singolo sequenziamento, è stata posta la massima attenzione alla problematica della salvaguardia e sicurezza dei dati.

Vengono effettuati backup periodici dei dati acquisiti, che vengono custoditi in duplice copia in una apposita cassaforte ignifuga, situata presso la sede di Via Giano della Bella.

Continua la valutazione per la gestione in sicurezza e affidabilità delle problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È in fase avanzata l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di gigabyte di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte tenendo conto che i sequenziamenti provengono da diverse fonti, interne ed esterne.

#### *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 di consentire l'interoperabilità tra gli stessi e renderli disponibili alla comunità scientifica in forma standardizzata.

### **Attività programmata 2014**

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. Verranno integrate le grandi moli di dati disponibili a *package* di statistica per facilitarne l'analisi.

Nell'ambito di una ricognizione sulle necessità di utilizzo della bioinformatica da parte delle strutture dell'ISS verranno implementati i servizi di *cloud computing*: SaaS (*Software as a Service*), DaaS (*Data as a Service*), HaaS (*Hardware as a Service*), PaaS (*Platform as a Service*), IaaS (*Infrastructure as a Service*). Verrà data la precedenza, in base alle richieste, alle risorse di memoria e alle risorse di calcolo.

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST 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 EST 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 2013**

Durante il 2013 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE 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.

### **Attività programmata 2014**

Durante il 2014 concluderemo la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e del ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia. I risultati saranno confrontati con quelli ottenuti nella trasmissione della BSE e dei 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 EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## **Controllo dei dispositivi medici**

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di

tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

### Resoconto attività 2013

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2013 sono stati emessi 69 certificati di tipo e 79 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 dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministro della Sanità, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2013 sono stati emessi 56 pareri;
- controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2013 sono state evase tre pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Device* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2013 sono state effettuate due 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 tre incontri 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 di sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui dispositivi medici ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di dispositivi medici presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2013 sono state effettuate 26 ispezioni.

### Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei dispositivi medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di

sperimentazione clinica di dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi del servizio sanitario nazionale.

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 dispositivi medici attualmente certificati che a quelli che dovranno successivamente essere controllati e/o certificati.

Continuerà anche nel 2014 l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici che si espletterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di dispositivi medici 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.

Il Progetto EpiSouth si è concluso a giugno 2010 ma, per consolidare e 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 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 e è supportato da diversi enti finanziatori: DG EuropAid e DG SANCO della CE, Ministero della Salute italiano, ECDC. Diverse aree di attività sono state identificate e sono sviluppate attraverso pacchetti di lavoro (*Work Package*, WP) coordinati congiuntamente da un Istituto di Sanità Pubblica o dal Ministero della Sanità, di un Paese membro della UE e di un Paese non appartenente alla UE. In particolare:

- coordinamento del progetto (WP1);
- divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2);

- valutazione del progetto (WP3);
- Rete di Laboratori Regionali di Riferimento per il Mediterraneo (WP4);
- interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (Generic preparedness plan) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5);
- sistema di allerta precoce e 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 è stata promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

### Resoconto attività 2013

I principali risultati conseguiti dal progetto (2013) sono:

- Coordinamento e consultazione dell'*Advisory Board* e dello *Steering Committee* del Progetto.
- Produzione di quattro numeri trimestrali della *Newsletter EpiSouth* ideata per divulgare le attività progettuali.
- Aggiornamento e manutenzione del sito *EpiSouth Plus* in inglese, francese e arabo.
- Organizzazione e conduzione di una Valutazione finale del Progetto EpiSouth (settembre-dicembre 2013).
- Consolidamento della Rete Regionale dei Laboratori del Mediterraneo e finalizzazione della *Directory* con i contatti dei laboratori coinvolti.
- Organizzazione e conduzione da parte dell'Istituto Pasteur di Parigi, presso l'ISCIH di Madrid, di un training di laboratorio sul WNV e la biosicurezza (giugno 2013).
- Organizzazione e conduzione presso l'ISCIH di Madrid del 2° Workshop formativo su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute (marzo 2013).
- Organizzazione e conduzione presso l'Istituto di Sanità Pubblica di Belgrado di due corsi formativi su *Outbreak Investigation and Spatial Analysis of Surveillance Data: Cluster Data Analysis*.
- Organizzazione e conduzione di un esercizio di simulazione su Preparazione a Risposta a potenziali minacce transfrontaliere per la salute, che ha coinvolto oltre 100 partecipanti da 21 Paesi (ottobre 2013).
- Corsi di formazione e stage (InVS Parigi, marzo 2013; ISS Roma, settembre 2013; ISCIH Madrid, dicembre 2013) sul sistema di allerta precoce ed *Epidemic Intelligence* transfrontaliera.
- Consolidamento dell'utilizzo di una piattaforma comune, con accesso riservato agli 80 *focal points* dei 27 Paesi della rete EpiSouth, per la condivisione di allerta e informazioni di carattere internazionale e regionale. Trasferimento della piattaforma nel dominio ECDC/EpiS per garantirne la sostenibilità alla chiusura del Progetto.
- Produzione di 15 bollettini e-web riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani) e quattro Note Tematiche (*Wild Polio, Mers Cov, WNV, Mers Cov and Hajj*).
- Conduzione di studi specifici atti a facilitare l'implementazione delle IHR-2005 inclusa un'indagine (aprile-novembre 2013) per valutare il coordinamento per la sorveglianza tra il sistema sanitario nazionale e le autorità competenti ai punti di ingresso anche attraverso visite in loco in 4 Paesi (Italia, Giordania, Malta e Marocco).
- Organizzazione e conduzione della Conferenza Finale EpiSouth Plus presso l'ISS di Roma (novembre 2013).

## Attività programmata 2014

Le attività sul campo del Progetto EpiSouth Plus si concluderanno nel gennaio 2014. Nei primi mesi del 2014 sono comunque previste una serie di attività dedicate alla divulgazione e disseminazione dei risultati progettuali, nonché al consolidamento di alcune aree tematiche dell'iniziativa che saranno ulteriormente sviluppate nel quadro di nuove proposte di progetto a finanziamento europeo e/o italiano.

## ***EU Joint Action: health examination survey***

La *Joint Action* è una 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 HES per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull'esempio della 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 HES/OEC 2008-2012 è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- raccolta di informazioni e misurazione di determinanti della salute su un campione rappresentativo della popolazione generale, estratto in ciascuna regione, di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei *Feasibility European Health Examination Survey* (FEHES) e *European Health Examination Survey* (EHES);
- 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; attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- 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 sull'esame di campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, sono quindi rivolte a tutta la popolazione, inclusi i migranti. La numerosità, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9.107 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, estratti in modo casuale dalla popolazione generale di un comune in ogni regione (tre regioni, Piemonte, Veneto

e Lombardia, hanno fornito data la numerosità del campione, due comuni): 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 rispetto al precedente esame condotto nell'ambito dell'OEC nel 1998-2002.

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 sono state misurate; informazioni su abitudini e stili di vita sono state raccolte 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 sulla esposizione al fumo passivo; è stato inoltre somministrato un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati 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 è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con i CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura). Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) 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.

Il progetto è studio progettuale previsto nella Piano Statistico Nazionale.

## Resoconto attività 2013

È iniziata l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni. I dati già analizzati sono disponibili nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), nella sezione fattori di rischio e sono disponibili per regione (pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, indice di massa corporea, obesità, consumo giornaliero di sodio nella alimentazione).

Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e il consumo di sale nella alimentazione: nella fascia di età 35-79 anni la pressione sistolica media è di 134 mmHg negli uomini e 129 mmHg nelle donne; i valori, sempre più alti negli uomini rispetto alle donne, sono più elevati al Nord e al Sud rispetto al Centro. La pressione diastolica ha mostrato un andamento analogo. Complessivamente più del 50% degli uomini e più del 40% delle donne sono risultati ipertesi; anche per quanto riguarda il trattamento antipertensivo il quadro appare migliore per le donne: gli uomini sono più trattati perché maggiore è la prevalenza

dell'ipertensione, ma le donne ipertese non trattate sono di meno (33%) rispetto agli uomini ipertesi non trattati (43%). Confrontando i dati delle due indagini OEC/HES per la fascia di età comune 35-74 anni si può osservare che nell'ultimo decennio la proporzione di persone incluse nella categoria normale e pre-ipertensione (Pas  $\leq$ 140 mmHg e Pad  $\leq$ 90 mmHg e senza trattamento antipertensivo) aumenta nelle donne (53% nel 1998 e 59% nel 2008) mentre non si registrano variazioni significative negli uomini (45% in entrambe le rilevazioni). Una variazione rilevante si osserva per il trattamento: in entrambi i sessi raddoppiano le prevalenze dei soggetti trattati in modo adeguato (dal 4% all'11% negli uomini e dal 6% all'11% nelle donne) e diminuisce la proporzione di persone ipertese non trattate. Questi risultati sembrano dimostrare un miglior controllo della pressione arteriosa nella popolazione anche attraverso il trattamento.

Nella popolazione adulta italiana, l'escrezione giornaliera media di sodio è negli uomini pari a 189 mmol (range 27-472 mmol; 10,9 g di sale nelle 24 ore) e nelle donne 147 mmol (range 36-471 mmol; 8,6 g di sale nelle 24 ore). La buona raccolta delle urine delle 24 ore delle persone esaminate è stata stimata attraverso la valutazione della creatinuria, marker attendibile della completezza della raccolta delle urine. Il 97% degli uomini e l'87% delle donne hanno un apporto giornaliero di sale che va ben oltre la quantità raccomandata dalla WHO pari al consumo di 5 g di sale al giorno (circa 85 mmol di sodio). Per l'escrezione urinaria di sodio si registra un gradiente Nord-Sud, con valori minori al Nord e maggiori al Sud. L'escrezione di sodio è correlata positivamente all'indice di massa corporea.

I risultati sono stati comunicati al Convegno dell'*American Heart Association Council of Epidemiology and Prevention* (New Orleans, 19-22 marzo 2013), al convegno EUROPREVENT (Roma, 18-20 aprile 2013), al Congresso Nazionale di Cardiologia ANMCO (Firenze, 30 maggio-1 giugno 2013) e all'Associazione Italiana di Epidemiologia (Roma, 4-6 novembre 2013).

## **Attività programmata 2014**

Proseguirà l'elaborazione dei dati. I dati analizzati saranno disponibili nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), nella sezione fattori di rischio e malattie.

Verranno analizzati per l'intero territorio e per macroaree (Nord, Centro e Sud), nel loro complesso e distintamente per uomini e donne, per migranti (in base al Paese di nascita), per anziani (65-79 anni), per donne in menopausa (50 anni e più).

Analisi specifiche verranno realizzate per le malattie cardiovascolari (infarto, angina pectoris, claudicatio intermittens, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, vecchio infarto e ictus), per la malattia renale cronica, per l'osteoporosi e per la malattia respiratoria cronica. Confronti verranno fatti con l'indagine realizzata dieci anni prima; particolare attenzione verrà posta sul livello socio-economico (valutato attraverso la scolarità, lo stato civile e l'attività lavorativa) e gli esiti di salute. Questi dati verranno utilizzati per la relazione sullo stato sanitario del Paese. È programmata la realizzazione e pubblicazione del terzo atlante delle malattie cardiovascolari; i primi due sono stati realizzati e pubblicati e diffusi come supplemento dell'*Italian Heart Journal* nel 2003 e nel 2004.

## **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 e 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: prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- ricerca clinica: 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 del 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+naive 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 entrambe 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 2013

Per quanto riguarda le aree principali di attività del NEAT, nell'anno 2013 l'attività di ricerca clinica si è focalizzata principalmente sul *trial* NEAT 001/ANRS 143. In particolare è stata effettuata l'analisi ad interim della 48esima settimana su 805 pazienti, con un follow-up mediano di 78 settimane. Le caratteristiche principali della popolazione analizzata sono: 12% donne; età media 38 anni; conta media delle cellule CD4 333/mm<sup>3</sup>; valore medio dell'HIV RNA nel plasma 4.77 log<sub>10</sub> copie/mL.

Nel corso delle 48 settimane, sono state effettuate 8220 visite. Il 5% dei pazienti è potenziale *lost to follow-up* o hanno ritirato il consenso alla partecipazione.

I risultati dell'analisi fatta alla 48esima settimana sono stati forniti all'*Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) che, dopo averli analizzati, non ha riscontrato alcun problema a livello di sicurezza e ha raccomandato che lo studio proseguisse come previsto.

Nei mesi successivi, la fattibilità di uno studio di *rollover* di NEAT 001/ANRS 143 è stata valutata e discussa con le aziende farmaceutiche. Tuttavia, vincoli economici e problemi nella fornitura dei farmaci, hanno impedito di portare avanti questo progetto.

Negli ultimi mesi del 2013 l'attività di follow-up e di monitoraggio è proseguita come previsto. Le ultime visite dei pazienti sono state effettuate tra agosto e settembre. Le operazioni di pulizia del database e risoluzione delle queries e tutte le attività connesse sono proseguite fino alla chiusura definitiva del database. È iniziata quindi l'analisi statistica finale, i cui risultati sono stati presentati alla *Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI, Boston, 03-06 marzo 2014).

Nell'ambito dello studio Probe-C, nel 2013 è stata effettuata un'analisi addizionale sui casi di fibrosi nei pazienti con epatite C acuta. I risultati di questo studio sono stati pubblicati. Inoltre sono stati anche pubblicati i risultati sulla variabilità genetica dell'IL28B nelle due coorti di pazienti HIV+ con infezione da HCV acuta o cronica. Durante due congressi, CROI 2013 e IWHOD 2013, sono stati presentati posters relativi ai risultati ottenuti.

Nell'ambito delle attività di integrazione, il coordinatore NEAT (Partner 1 - ISS Vella) ha stipulato un accordo con l'industria farmaceutica Gilead Sciences per un finanziamento che ha permesso di attivare un nuovo bando di *Integration Grant*, progetti di ricerca simili a quelli attivati negli anni precedenti come *NEAT Integration Grants*. Le proposte di progetti elaborate dai partners sono state inviate a reviewer esterni e sottoposte a valutazione e sono state selezionate le tre migliori proposte.

Le attività relative a questi tre progetti inizieranno solo dopo la fine della NEAT, e rappresenteranno il compimento di uno dei principali obiettivi di NEAT, cioè la creazione di una collaborazione durevole a livello europeo per la ricerca clinica in HIV/AIDS.

#### **Attività programmata 2014**

Il progetto NEAT è terminato il 31 luglio 2013 (totale durata 78 mesi).

### **Il nodo nazionale di *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche**

Le biorisorse (cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a questi associati) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono notevolmente ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e dai tempi eccessivamente lunghi. È necessaria un'azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti e un generale miglioramento della qualità che punti a creare un sistema di eccellenza per la raccolta e la utilizzazione dei campioni.

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dalla *European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*) e delle reti nazionali quali BBMRI-IT delle biobanche è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica. Al momento il panorama delle biobanche in Italia è molto eterogeneo, comprendendo tutta la gamma di situazioni che vanno da biobanche e reti di biobanche tematiche ben organizzate e conformi a criteri di qualità internazionali ad una pletera di collezioni di materiale biologico che, seppure di notevole interesse scientifico, sono purtroppo molto carenti dal punto di vista dell'organizzazione e della sistematizzazione. Le biobanche sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro

distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. Gran parte di tale patrimonio non è censito e il relativo grado di qualità non valutato.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale offrirà nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione *ad hoc* nelle attività correlate al *biobanking*.

A dicembre 2011, 13 Stati Membri, inclusa l'Italia, hanno aderito a costituire il consorzio BBMRI-ERIC, la Francia sta completando l'iter di firma e altri Paesi (Svizzera, Polonia, Turchia, Irlanda e Germania) hanno dichiarato l'intenzione di partecipare quali Membri Osservatori. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura e che nell'estate del 2010 ha ricevuto il mandato dal Ministero della Salute di costituire il Nodo Italiano di BBMRI, cioè la rete nazionale delle biobanche. In ottemperanza a tale mandato, nel luglio 2010 il Presidente dell'ISS ha costituito il nodo nazionale di BBMRI (BBMRI-IT), affidandone il coordinamento alla dott.ssa Elena Bravo e, contestualmente, ha istituito il Comitato Consultivo (<http://www.bbmri-eric.it/nodo/cont.php?lang=1&tipo=3&id=267>) di BBMRI-IT. Le attività di BBMRI-IT sono pubblicate e costantemente aggiornate sul sito [www.bbmri-eric.it](http://www.bbmri-eric.it).

### Resoconto attività 2013

L'infrastruttura (IR) BBMRI, superata la verifica di conformità dei documenti, ha avuto il riconoscimento formale di BBMRI-ERIC il 22 novembre 2013 a seguito di un anno intenso di attività.

Il 16/09/2013 a Graz si è svolta la Cerimonia di inaugurazione di BBMRI-ERIC.

A Verona l'8/10/2013 si è svolto il *kick-off meeting* di BBMR-Italia.

L'Italia è tra 12 Membri fondatori di BBMRI-ERIC che sono: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Germania, Finlandia, Grecia, Malta, Olanda, Svezia, mentre sono Osservatori Svizzera, Norvegia Polonia e Turchia.

Sede istituzionale di BBMRI-ERIC è Graz in Austria.

Per cogliere a pieno le opportunità della partecipazione BBMRI-ERIC è prerequisite la costituzione di una rete nazionale delle biobanche ben organizzata e in grado di fornire i servizi necessari al funzionamento efficiente della infrastruttura.

La mission di BBMRI-ERIC essere è la rete europea delle reti nazionali delle biobanche per la ricerca biomedica di eccellenza e l'innovazione biotecnologica.

A livello europeo, nel corso 2013, il *Preparatory Body*, comitato di rappresentanza di tutti i rappresentanti nazionali firmatari dell'MoU per BBMRI, ha:

- completato la definizione delle buone pratiche e le procedure relative a governance, modalità di partecipazione e di accesso a campioni;
- definito i costi della partecipazione degli Stati a BBMRI-ERIC;
- nominato Jan-Eric Litton del Karolinska Institute e MarkusMarkus Pasterk dell'*International Prevention Research Institute (IPRI)* a, rispettivamente, *Director General* e *Administrative Director* di BBMRI-ERIC.

L'Italia ha partecipato attivamente a tutte queste attività con i suoi delegati ed esperti.

Nel 2013, le attività dell'ISS e del nodo nazionale si sono focalizzate sulla realizzazione del network delle biobanche italiane.

Nel maggio 2013, dopo una fase di transizione, congiuntamente il Ministero della Salute e il MIUR, hanno definito l'assetto italiano della infrastruttura BBMRI e:

- delegato l'ISS, per conto del Ministero della Salute, a sottoscrivere in rappresentanza dell'Italia l'accordo BBMRI-ERIC e dato mandato allo stesso di costituire la Struttura centrale del Segretariato-Tecnico del nodo nazionale BBMRI;
- identificato, per conto del MIUR, il Consiglio Nazionale delle Ricerche quale ente di raccordo con cui coordinarsi per le attività del nodo nazionale con azioni rivolte a rafforzare la capacità nazionale nel settore delle biobanche;
- incaricato l'ISS a nominare un "Comitato Gestionale" che coordini le attività operative del nodo nazionale;
- identificato inoltre, quale Rappresentante Governativo in seno a BBMRI-ERIC il Dr. Luca Sangiorgi (IOR RIT-IRCCS Rizzoli – Bologna) e quale Coordinatore del Nodo Nazionale: Prof.ssa Marialuisa Lavitrano (Università Milano-Bicocca).

### Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 andranno implementate quelle attività che condurranno alla organizzazione, strutturazione e operatività del network nazionale delle biobanche.

Il Comitato per BBMRI, nominato dal Presidente dell'ISS, in accordo con i Ministeri suddetti, nel settembre 2013 e costituito da: M. Lavitrano (Università Milano-Bicocca, Milano), L. Sangiorgi (IOR RIT-IRCCS Rizzoli, Bologna), E. Bravo (ISS, Roma), M.G. Daidone (IRCCS Istituto Tumori, Milano), L. Milanese (Istituto di Tecnologie Biomediche, CNR, Milano), B. Parodi (IST-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova), A. Paradiso (IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari), G. Stanta (Università di Trieste), presiederà alle principali attività di gestione del network.

Nel corso dell'anno, infatti, saranno implementate le modalità per la partecipazione delle biobanche nazionali a BBMRI-ERIC.

Il Segretariato Tecnico del nodo italiano di BBMRI presso l'ISS sarà fulcro dell'interfaccia nazionale con l'infrastruttura europea e, in continuità anche con la precedente attività, fornirà i servizi / supporto alle attività tecniche, scientifiche, amministrative e di governance del network nazionale. Tale rete, al momento, raccoglie l'interesse di 18 Università, 4 Istituti del CNR, 23 IRCCS, 40 Ospedali, 8 associazioni di pazienti, per un totale di circa 80 Biobanche, Centri di risorse Biologiche e collezioni appartenenti a reti tematiche e regionali, nazionali ed europee.

Il progetto prevede anche l'attivazione di gruppi di lavoro in specifiche aree al fine di giungere alla realizzazione dei Servizi della rete BBMRI-IT. Un primo gruppo di lavoro si occuperà del "Censimento biobanche e servizi di *Information Technology* (IT)" e avrà anche l'obiettivo specifico di censire il panorama italiano delle biobanche e collezioni nel dettaglio, definire una roadmap nazionale per definire un primo nucleo di partenza delle biobanche partners del network europeo.

Un comitato di redazione del sito sarà responsabile dei contenuti e servizi forniti dalla piattaforma elettronica del network: [www.bbmi.it](http://www.bbmi.it). Il nuovo sito è in fase di allestimento, ma su questo saranno operative le funzioni relative alla "interfaccia con le biobanche" e ospiterà una serie di funzioni che saranno realizzate sulla base delle esigenze del network nazionale. Inoltre, sul nuovo sito sarà attivata una sezione per la ricognizione e avvio di *Expert centers* nazionali.

Nel corso dell'anno saranno anche attivati gruppi di lavoro che si dedicheranno alle tematiche di armonizzazione biobanche, standard di qualità, SOPs, certificazione, ELSI, tecnologie comuni e servizi e rapporti con gli stakeholder.

Per rendere operativa tutta l'infrastruttura è parallelamente mandatario nel 2014 arrivare alla definizione legale-amministrativa della rete nazionale delle biobanche, mediante la definizione

di uno statuto dell'infrastruttura italiana e la redazione delle regole attuative del network nazionale e la costituzione di eventuali organi che ne completino la governance e funzionalità.

## **Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS)* e la rete italiana IATRIS**

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i Paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: il progetto EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta, oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare, il settore dei PMTA è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS e EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale e europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che

ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro Paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro Paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

### Resoconto attività 2013

Nell'ambito delle attività relative alla partecipazione ad EATRIS, lo staff e il coordinamento nazionale gestito dall'ISS ha seguito tutte le fasi di transizione che hanno portato, nel novembre 2013, alla costituzione di EATRIS-ERIC. Inoltre il coordinamento si è occupato del monitoraggio della revisione e approvazione, da parte di tutti i centri italiani partecipanti, della documentazione da sottoscrivere per la partecipazione all'infrastruttura europea.

Le principali attività, schematicamente riassunte, sono state:

- maggio-settembre 2013: sottoscrizione dell'accordo di partecipazione all'infrastruttura EATRIS-ERIC da parte di Italia (ISS, impegno economico di 5 anni), Olanda, Danimarca, Finlandia, Repubblica Ceca, Estonia, Spagna, Francia (osservatore);
- 3-4 giugno 2013: partecipazione alla Conferenza di inaugurazione di EATRIS, Amsterdam, Olanda;
- luglio 2013: inizia l'iter relativo alla raccolta delle firme dell'accordo EATRIS *Framework Agreement* (EFA) che, formalizzando la partecipazione a EATRIS, permetterà ai centri di ricerca di ricevere commesse. Ad oggi, molti istituti italiani hanno già firmato l'EFA (ISS ha firmato il 27 agosto 2013);
- 18 novembre 2013: ISS partecipa alla cerimonia ufficiale per l'attribuzione dello status giuridico di ERIC, a seguito dell'approvazione ufficiale da parte della Commissione europea;
- ottobre-dicembre 2013: meeting Piattaforme di prodotto EATRIS.

Sul fronte nazionale, una parte delle attività è stata dedicata all'impegno sotto il profilo organizzativo e collaborativo per consentire al nodo IATRIS di evolvere in una vera e propria infrastruttura nazionale aperta agli utenti. In particolare il team di coordinamento ha lavorato per sviluppare un accordo quadro da proporre ai partecipanti alla rete nazionale, nell'intento di dotare la rete IATRIS di una sovrastruttura organizzativa, e descriverne obiettivi, responsabilità dei partecipanti e risorse. Inoltre, è stata potenziata la capacità della rete stessa, attraverso il

reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze. Al momento attuale la rete (18 Centri partecipanti a IATRIS) risulta così composta:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo
- Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano
- Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari”, Modena
- Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani”, Roma
- Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G. Pascale”, Napoli
- Consorzio Collezioni Nazionali dei Composti Chimici e Centro Screening, Roma
- Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore – Consorzio Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Venezia
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri -Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
- Network Italiano per l’Imaging Molecolare (IMINET)
- Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”, Istituto Oncologico, Bari
- Istituti Ortopedici “Rizzoli”, Bologna
- Istituti Fisioterapici Ospedalieri – Istituto Dermatologico “San Gallicano”, Roma
- Fondazione SDN per la Ricerca e l’Alta Formazione in Diagnostica Nucleare, Napoli
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Istituto Dermatologico dell’Immacolata, Roma
- Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)
- Ospedale “S. Raffaele”, Milano.

Le principali attività, schematicamente riassunte, sono state:

- febbraio 2013: workshop organizzato dall’ISS intitolato “L’Infrastruttura di Ricerca EATRIS e il Nodo Italiano: stato di avanzamento e prospettive”;
- apertura dei servizi telematici sul website della rete ([www.iatris.it](http://www.iatris.it)) per consulenza in materia regolatoria, sul trasferimento tecnologico e proprietà intellettuale;
- punto informativo bandi per progetti di ricerca;
- 12 settembre 2013: assemblea dei Direttori scientifici dei Centri partecipanti alla rete IATRIS e finalizzazione dell’accordo quadro, fra le istituzioni italiane, volto a formalizzare la Rete nazionale IATRIS;
- 18-19 novembre 2013: corso di formazione organizzato dall’ISS nell’ambito delle attività IATRIS dal titolo “Applicazioni traslazionali dei medicinali sperimentali per terapie avanzate”;
- 27 novembre 2013: convegno “Le infrastrutture di ricerca per la salute e la promozione della ricerca traslazionale” nell’ambito dell’VIII Forum Risk Management In Sanità – Pisa.

## Attività programmata 2014

Nel corso del 2014 sono previste numerose attività sia sul versante europeo che a livello nazionale:

- EATRIS:
  - Partecipazione al progetto EURIPRED (*European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases*)
  - Partecipazione ad iniziative europee e alle Call di HORIZON 2020 per progetti su infrastrutture e ricerca traslazionale
  - Costituzione di un gruppo di esperti nel campo regolatorio
  - Implementazione delle sinergie tra piattaforme di prodotto
  - Implementazione delle sinergie con l’industria
  - Sviluppo di strategie di marketing

- IATRIS:
  - Stesura e proposizione a tutti i partecipanti IATRIS di una bozza di regolamento per la rete, avvio di una fase di discussione della stessa entro marzo 2014 si prevede la firma di tutti i centri all'accordo quadro IATRIS.
  - Entro maggio 2014 prima Assemblea dei Partecipanti che ratificherà il regolamento per IATRIS (versione approvata da tutti i partecipanti alla rete).
  - Aggiornamento del sito web (<http://www.iss.it/iatr/>).
  - Adattamento alla realtà italiana del Survey EATRIS, creazione di un database IATRIS.
  - Costituzione delle Piattaforme di prodotto ed elezione di un coordinatore per ciascuna di esse.
  - Evoluzione della rete italiana (proposta di firma per la creazione di un'Associazione temporanea di scopo).
  - Relazioni esterne (MIUR, Regioni, ecc.).

## **Il sistema di sorveglianza PASSI**

La sorveglianza Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, la inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei PSN e regionali e per la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi, nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e PA italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno all'SSN in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso e età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per un totale di circa 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Ad oggi sono state raccolte oltre 228.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via Internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi

all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

PASSI viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle performance nella rilevazione delle singole aziende), di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale). Per la gestione dei dati, il rilascio degli strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato aperto a tutti.

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato, PASSI è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali; un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territoriali di rilevazione; un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo. Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, *site visit*), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione. Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle performance raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto a L'Aquila 2009).

## **Resoconto attività 2013**

### *Sistema informativo*

*Rilevazione.* Nel 2013 ne sono state effettuate oltre 37.000, in linea con l'obiettivo di inizio anno. Si riduce il numero di interviste programmate verso una programmazione più sostenibile. Aumenta l'estensione della sorveglianza, già buona negli anni precedenti, nel 2013 la copertura regionale è garantita per tutte le Regioni (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con 4 su 12 Asl). Nel 2013 hanno quindi partecipato complessivamente 139 su 147, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Aumenta anche il numero di ASL che partecipa con campioni aziendali (118). Importante è stato il lavoro di revisione del questionario 2014 che si è arricchito di una serie di domande sullo stato occupazionale con la finalità di monitorare gli effetti della crisi economica sulla salute della popolazione. Inoltre sono state aggiornate le sezioni sullo screening cervicale in risposta alle recenti modifiche nelle raccomandazioni emanate sul tema alle regioni, domande finalizzate a monitorare l'uso della sigaretta elettronica e altre finalizzate a monitorare la salute delle donne in gravidanza.

*Monitoraggio.* Nel primo trimestre 2013 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/PA i radar con i principali indicatori di monitoraggio, per il dataset 2012. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace nel migliorare le performance complessive delle ASL.

Nel 2013 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili: il tasso di risposta è del 88%, quello di rifiuto del 9%.

#### *Network*

Nel 2013 è stato riproposto il percorso formativo, accreditato ECM (18 crediti), in modalità *blended* (con formazione a distanza e sul campo), rivolto agli intervistatori e coordinatori aziendali PASSI e aperto anche a operatori di altre sorveglianze. Complessivamente nel 2012-2013 hanno partecipato oltre 600 operatori PASSI. Sono stati organizzati 4 workshop, accreditati ECM (9 ECM per evento), rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi in cui vengono coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore. I temi trattati nel 2013:

- salute delle persone con malattie respiratorie croniche;
- etica e privacy nella sorveglianza;
- usi dei dati PASSI;
- sicurezza stradale;

#### *Self audit*

Si è concluso nel corso del 2013 il secondo *self audit*, una rilevazione realizzata via Internet, indirizzata ai Coordinatori Aziendali della rete PASSI, per descrivere come opera il sistema nella pratica, le risorse umane coinvolte, il grado di cooperazione intraregionale, il livello di istituzionalizzazione sul territorio, l'intensità della formazione svolta, la comunicazione dei risultati per gli usi scientifici, istituzionali e divulgativi. I risultati del *self audit* sono stati pubblicati via web dedicato a PASSI.

#### *Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici*

Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening per la stesura dei rapporti brevi; con IGEA sul diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici. Avviate anche collaborazioni con epidemiologi esperti di fumo e di salute mentale. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

#### *Sito web*

Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2012, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche.
- 3 schede tematiche su fumo, alcol e obesità; approfondimenti su rischio cardiovascolare, su i sintomi depressivi, sulle differenze di genere nella salute percepita, sulla salute tra gli stranieri, sugli screening oncologici, in occasione delle giornate mondiali dedicate a questi temi e focus su etica e sicurezza sul lavoro.
- Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI dal territorio.

#### *Comunicazione scientifica*

Diversi i contributi su riviste scientifiche:

- due articoli internazionali (CoMeTeS e sostituzioni)
- tre contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (sicurezza sul lavoro, differenze di genere, fumo)
- due contributi in monografie (salute e crisi)
- tre contributi nei Rapporti brevi ONS su screening oncologici

- due articoli su Ben Notiziario ISS (validazione test PHQ2 e depressione)
- un Rapporto ISTISAN (CoMeTeS)

Partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali: SIEP, AIE, IGEA, SIMM, IUHPE, Euspr, WARFS.

## Attività programmata 2014

### *Sistema informativo*

Obiettivo per il 2014 è garantire le buone performance raggiunte in termini di estensione e qualità della rilevazione, con interventi che assicurino la massima partecipazione delle Asl con campioni aziendali.

### *Network*

- Formazione: si sta studiando la fattibilità di nuovi percorsi formativi a distanza da offrire nel 2014 agli operatori PASSI, ma anche ad operatori delle altre sorveglianze come OKkio e PASSI d'Argento. Previsti 4 workshop, accreditati ECM, rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, su temi con loro condivisi; il primo workshop, organizzato per il 26-27 marzo, è dedicato al “Contributo dei dati PASSI per il Piano della Prevenzione 2014-2018”. Il secondo sarà presumibilmente dedicato alla Salute mentale, gli altri due eventi saranno dedicati a temi da concordare con i coordinatori regionali.
- La newsletter PASSI-One indirizzata a tutta la rete PASSI verrà utilizzata per comunicare approfondimenti su metodi, esperienze, notizie, dati e aggiornamenti su specifici argomenti.
- Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici. Continueranno le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici, con epidemiologi esperti di fumo (ISPO e CPO Piemonte) ed esperti di salute mentale.

### *Comunicazione dei risultati*

- Sito web  
Il sito, con una veste rinnovata nell'organizzazione e nei contenuti nel corso del 2013, è in continua evoluzione e implementato di nuovi materiali relativi ad approfondimenti tematici, materiali e risultati presentati a convegni di interesse nazionale, ma anche di materiali dal territorio. Nel 2013 è stata anche rinnovata la veste grafica delle pagine web dedicate a PASSI, per una più efficace navigazione nelle stesse. Nel corso del 2014 verrà comunque alimentato con le sezioni del report nazionale relative al 2013; continua la pubblicazione dischede tematiche su fumo, alcol, obesità e rischio cardiovascolari in occasione delle giornate dedicate a questi temi e gli approfondimenti tematici in occasione delle altre giornate mondiali dedicate alla salute. Il sito continua ad accogliere la reportistica proveniente da ASL/Regioni, continua la valutazione e pubblicazione del materiale raccolto in occasione del secondo Self Audit.
- Comunicazione scientifica  
Continua il contributo alla stesura dei rapporti brevi ONS sugli screening e i contributi (4 anni) sulla rubrica “Numeri come Notizie” di E&P; in programmazione 3 Rapporti ISTISAN (report nazionale PASSI 2011, 2012 e uno dedicato al diabete) un articolo scientifico su depressione su rivista internazionale, già sottoposto a referaggio, un articolo scientifico sul divieto di fumo su *International Journal of Public Health*, in corso di stampa.

## 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.

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 varie forme espressive della medicina narrativa: dalla narrazione, alla poesia, alle forme d’arte visiva e musicale.

La prima edizione del concorso si è tenuta nel 2009 e ogni anno viene realizzata una nuova edizione alla quale partecipano numerosi pazienti, familiari, operatori, ecc. inviando le loro opere (racconti, poesie, fotografie, disegni, pitture e sculture).

Dal 2009 il concorso ha rappresentato un’importante attività di sensibilizzazione del CNMR. Quest’anno è arrivato alla sua sesta edizione. Per ogni edizione de “Il Volo di Pegaso”, il CNMR pubblica un libro contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

Inoltre, tutte le attività del “Volo di Pegaso” sono visibili sul sito web ad esso dedicato ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)).

### Resoconto attività 2013

In occasione della giornata mondiale per le malattie rare, si è svolta in Istituto la premiazione del quinto concorso artistico letterario “Il Volo di Pegaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini – l’attesa” organizzato dal CNMR.

La giuria, esterna all’Istituto, ha valutato le opere e selezionato i vincitori.

La giornalista Enrica Cefaratti, giornalista Rai 3 Molise, e l’attore Leonardo De Carmine hanno letto e premiato le opere vincitrici.

Dopo la premiazione, il Maestro Alessandro Fontana si è esibito cantando brani di musica leggera che ha coinvolto le numerose scolaresche, che come sempre sono le protagoniste di questo evento.

Durante la premiazione è stata allestita una mostra delle opere figurative e come sempre è stata pubblicata un’antologia contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

### Attività programmata 2014

L’obiettivo del 2014 è quello di una ampia rete di sensibilizzazione per il cittadino che convive con una malattia rara.

Si intende anche promuovere e diffondere il tema delle malattie rare in tutti i suoi aspetti, anche attraverso specifiche campagne di comunicazione e sensibilizzazione.

Contemporaneamente il concorso è presente nella scuola come educazione alla salute. Molte sono le scuole che hanno partecipato negli anni. Dato il successo ottenuto a livello nazionale, l’evento sarà presentato alla comunità internazionale dei pazienti e operatori nell’ambito della conferenza europea sulle malattie rare.

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali (omissis)". A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

### Resoconto attività 2013

Svolta nell'ambito del progetto CCM, SINIACA-*Injury Data Base* (IDB). Nella seconda e terza fase progettuale l'UO attivata presso il Reparto Ambiente e Traumi dell'ISS, i cui compiti vertono sostanzialmente nell'assicurare il coordinamento generale e il supporto alle attività di rilevazione e di controllo qualità dati delle unità operative delle 11 Regioni partecipanti, nonché nell'elaborazione e analisi nazionale dei dati, ha svolto e terminato la serie di attività pre-fissate dal crono-programma relative agli obiettivi specifici 1 (consolidamento e sviluppo SINIACA), 2 (integrazione SINIACA in IDB) e 3 del progetto (valutazione quadro accidentologico nazionale). Il Sistema di sorveglianza ospedaliera degli incidenti SINIACA-IDB è attualmente consolidato in 9 Regioni (o Province Autonome) e attivato in 2 nuove Regioni (o Province Autonome). Il medesimo sistema è attivo, in formato sintetico europeo (MDS JAMIE) europeo, in 113 ospedali con 136.364 pazienti registrati nel 2011 (accessi in PS per tutti i tipi d'incidenti e violenza) e in formato analitico FDS JAMIE in 10 ospedali con 26,346 pazienti registrati nel 2012 (accessi in PS per: in 10 ospedali incidenti domestici; in 4 ospedali anche incidenti stradali; in 4 ospedali anche episodi di violenza). In conclusione, in 113 ospedali con bacino d'utenza complessivo superiore al 16% della popolazione italiana i registri di PS forniscono al sistema SINIACA-IDB dati in formato sintetico sulle cause esterne di trauma.

Nella seconda e terza fase progettuale il Reparto Ambiente e Traumi dell'ISS ha svolto funzioni di coordinamento delle attività di progettazione, ideazione e produzione del materiale didattico/educativo e valutativo; coordinamento delle attività di creazione della rete scolastica e di Centri Grandi Ustioni di progetto; elaborazione e analisi dati di pronto soccorso (PS) SINIACA relativi alle ustioni in età pediatrica.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche del SINIACA è stato prodotto un kit didattico/educativo per la formazione dei soggetti partecipanti al progetto (bambini e formatori). Il kit comprende: album illustrato per i bambini, opuscolo per i genitori, poster didattici, tavole di valutazione per bambini, questionario per adulti e manuale/CD per la formazione dei formatori. È stata individuata la rete di scuole per la realizzazione dell'intervento formativo/informativo in funzione della rete di Centri Grandi Ustioni partecipanti al progetto. Riguardo alla somministrazione del modulo didattico/educativo è stata effettuata la formazione degli insegnanti delle scuole partecipanti e il kit didattico di progetto (album per bambini, opuscoli, poster, schede di valutazione per bambini e questionari per adulti) è stato consegnato, nel mese di maggio 2013, agli Istituti Scolastici selezionati per la partecipazione, insieme a un *vademecum* sui contenuti e le modalità di utilizzo dei materiali. Il Manuale per la formazione degli operatori dell'intervento è stato inviato in formato elettronico ai Centri Grandi Ustioni.

### **Attività programmata 2014**

Il 16 e 17 maggio 2014 presso il Centro Internazionale di Studi e Formazione Germana Gaslini a Genova si terrà un convegno in via di accreditamento quale attività ECM per la presentazione dei risultati del progetto CCM SINIACA-IDB i medesimi saranno pubblicati su apposito Rapporto ISTISAN e inviati per la pubblicazione scientifica internazionale.

Nel 2014 verrà pubblicato un Rapporto ISTISAN contenente i risultati dell'analisi dei dati epidemiologici delle ustioni in età pediatrica derivanti dal SINIACA.

Nel corso del 2014 una volta concluso lo svolgimento del modulo didattico/informativo in tutte le scuole partecipanti al progetto, verrà effettuata la valutazione *pre-post* attraverso tavole valutative, questionario e relativa elaborazione e analisi dei dati. A conclusione delle attività di progetto i risultati verranno diffusi mediante apposito *workshop*.

## **Laboratori di riferimento nazionali e internazionali**

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Regolamento (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 (*European Union Reference Laboratories*, EURL) e Laboratori di Riferimento Nazionali (LNR) 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 di 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 il Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali. In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EURL presenti in Italia: EURL *for E. coli, including Verotoxigenic E. coli (VTEC)*; EURL *Chemical Elements in Food of Animal Origin* (EURL-CEFAO).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Regolamento (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 Regolamento (CE) 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *E. coli*;
- LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (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 la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- LNR per la diagnostica e tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

#### *EURL-CEFAO*

Il laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), ai sensi della Direttiva 96/23/CE, ha il compito di fornire supporto tecnico-scientifico agli LNR della UE (*National Reference Laboratories*), alla CE e ai Paesi terzi.

#### *Laboratorio europeo e LNR 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 EURL per *E. coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipiti a fini epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di test inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione 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.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitica uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *E. coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

#### *LNR per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi*

È stato designato nel 2002 e i suoi compiti sono:

- coordinare le attività dei Laboratori Periferici che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- assistere le competenti autorità dello Stato Membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori Periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;
- disseminare le informazioni provenienti dall'EURL;

- collaborare con i laboratori dell'SSN e l'EURL.

*LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte*

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Regolamento (CE) 853/2004 e al Regolamento (CE) 882/2004 che prevedono la collaborazione con lo *European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products* (EURL-MMP) l'*Agence nationale de sécurité sanitaire* (ANSES) di *Maison Alfort*, Francia, il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.

*LNR sugli IPA*

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento (CE) 1881/2006 che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento (CE) 333/2007 che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

*LNR per gli additivi nei mangimi*

Questo LNR svolge attività di sostegno dello EURL nell'ambito delle attività a sostegno dello EURL per le autorizzazioni degli additivi negli alimenti per animali, previste dal Regolamento (CE) 1831/2003 e in accordo con il Regolamento (CE) 378/2005, che nomina ufficialmente il Dipartimento come LNR per la partecipazione al Consorzio di LNR europei.

*LNR 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 336/1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 230 del 30/9/99, recepimento della Direttiva 96/23/EC del 29/4/96). Le attività includono:

- sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
- assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo n. 336;
- organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS.

*LNR per i metalli pesanti negli alimenti*

L'LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento (CE) 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti (CE) 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede

inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; 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.

#### *LNR per le micotossine in alimenti e mangimi*

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.

#### *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*

La scrapie, Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (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 (Regolamento (CE) 999/2001). Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Regolamento (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 dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di 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 (Regolamento (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.

#### *Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)*

L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 1/7/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- 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 e elaborazione delle informazioni e dei clinici e epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
- formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
- sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

### **Resoconto attività 2013**

Nel corso del 2013, in base a quanto previsto dal Regolamento (CE) 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla CE e agli LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito agli LNR, nel 2013, questi hanno collaborato con gli EURL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EURL 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 2013 sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del Dipartimento di SPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un SGQ conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, il Dipartimento di 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 2013.

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, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

### **Attività programmata 2014**

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EURL 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 2014 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,

specialmente nella gestione di emergenze di sicurezza alimentare, 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 EURL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EURL. Gli EURL continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico-scientifico per la Commissione Europea 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 al SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione del SGQ Dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento del SGQ al fine di richiedere l'accreditamento del Dipartimento 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 dell'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 progetti di ricerca mirati a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il Centro di Riferimento Nazionale per il botulismo 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 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

## Resoconto attività 2013

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 2013 sono state effettuate 75 visite ispettive sul territorio nazionale da parte degli ispettori dell'ISS (afferenti al Reparto di Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping), incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l'attività relativa alla 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:
  - è stato realizzato e attivato il Corso Master FAD Antidoping, dedicato ai MMG e specialisti in medicina dello sport;
  - sono state portate avanti le azioni necessarie alla realizzazione del portale istituzionale creato per la CVD con sito web e utilizzo del sistema *Content Management System* (CMS);
- 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 partito il progetto Sistema Nazionale di Allerta Doping e il 5 aprile 2013 si è tenuto un workshop di presentazione del progetto che ha visto coinvolti la segreteria strategica e tecnica dello SNAD, e i rappresentanti delle discipline e delle organizzazioni segnalanti. Successivamente è stato organizzato un corso a Bussolengo il 5 dicembre 2013 dal titolo "Il ruolo del pronto soccorso nel SNAD" per gli operatori della ASL;
- è partito il progetto 10-100-1000 che ha realizzato un'indagine sugli atleti olimpionici e il loro uso di integratori alimentari.

## Attività programmata 2014

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione (tra le principali la vigilanza, il reporting system, lo SNAD).

Nell'ambito della collaborazione tra l'ISS e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) riprenderà una nuova convenzione sugli integratori alimentari in collaborazione con i NAS.

## 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 effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1.000 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 provincie 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 2012 si è svolta la terza raccolta dati a cui hanno partecipato 2.623 classi, 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le ASL. Si conferma l'elevato livello di partecipazione osservato nelle precedenti rilevazioni: solo il 3,1% dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli; questo è un importante indicatore di processo che depone per un'adeguata organizzazione delle attività in termini di comunicazione tra operatori delle ASL, dirigenti scolastici, insegnanti e genitori. I dati del 2012 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale: il 22,1% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 10,2% in condizioni di obesità, con percentuali più alte nelle regioni del centro e del sud. Tuttavia, si evidenzia una leggera diminuzione rispetto a quanto rilevato nelle precedenti raccolte (22,9% dei bambini è in sovrappeso e l'11,1% è obeso nel 2010 e 23,2% e 12,0% rispettivamente nella prima raccolta). 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).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 17% non ha fatto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 42% ha la TV in camera, il 36% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi per più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Anche in questo caso si osserva un gradiente nord-sud e un'associazione con il livello di istruzione della madre.

I genitori non sempre hanno un quadro corretto dello stato ponderale del proprio figlio: tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e solo il 30% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il

40% delle madri di figli fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria insufficiente. Questi dati sono simili a quelli osservati nelle precedenti rilevazioni.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.355 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 72% delle scuole possiede una mensa; il 47% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt ecc.); il 35% delle classi svolge meno di due ore di attività motoria a settimana. Inoltre, solo una scuola su tre ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e una su quattro in quelle riguardanti l'attività motoria.

Il sistema di sorveglianza prevede una raccolta biennale e partecipa con i propri dati al progetto del WHO Europeo "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 2013**

Durante il 2013 si sono svolte le seguenti attività:

- analisi dei dati relativi alla terza raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-2009 e nel 2010;
- organizzazione di un convegno nazionale di presentazione dei risultati della terza raccolta dati;
- partecipazione al progetto Europeo WHO "European Childhood Obesity Surveillance Initiative";
- preparazione dei file con i dati regionali e aziendali;
- 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 una sintesi con i dati nazionali della terza raccolta per la diffusione dei risultati;
- collaborazione alla preparazione e diffusione a livello regionale del materiale di comunicazione per gli alunni della scuola secondaria, le loro famiglie e gli altri portatori di interesse sui risultati dello studio HBSC Italia 2010;
- formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE;
- svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche);
- modifiche nei questionari per la raccolta dati e del software di inserimento dati di OKkio alla SALUTE;
- incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnici OKkio alla SALUTE;
- completamento della revisione della letteratura scientifica sugli interventi effettuati nelle scuole per la prevenzione dell'obesità nei bambini e loro diffusione.

## Attività programmata 2014

- Pubblicazione dei risultati della terza raccolta dati in un Rapporto Istisan e in pubblicazioni nazionali e internazionali.
- Realizzazione della quarta raccolta dati di OKkio alla SALUTE in tutte le Regioni e nelle Province autonome di Trento e Bolzano.
- Diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla quarta raccolta dati.
- Controllo dei dati e analisi dei risultati della quarta raccolta dati.
- Preparazione dei file con i dati regionali.
- Partecipazione al progetto europeo “WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative”, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti e invio del file relativo alla terza raccolta dati.
- Organizzazione di incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico.
- Diffusione dei risultati attraverso convegni.
- Pubblicazione della revisione della letteratura scientifica sugli interventi effettuati nella scuola 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 febbraio 2009 (*Gazzetta Ufficiale* 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 accordo con le linee guida

della WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che 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'ISS che partecipano alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento di BCN, cui è affidato il coordinamento, e il Dipartimento di SPVSA.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'*intake* di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulti 150 microg/die; bambini 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale. Tale parametro infatti, se non correttamente utilizzato, può risentire di numerosi bias dovuti alla metodologia impiegata per la sua determinazione e al fatto che i neonati pretermine, sempre più numerosi, presentano frequentemente un ritardato innalzamento del TSH per l'immatùrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza. Per tali motivi la WHO ha recentemente sottolineato l'esigenza di realizzare studi altamente rappresentativi che consentano di verificare la reale robustezza e l'utilità di questo parametro.

### Resoconto attività 2013

L'attività dell'OSNAMI nell'anno 2013 è stata prevalentemente dedicata a:

- attività di monitoraggio su scala nazionale, i cui risultati hanno evidenziato una ancora insufficiente efficienza ed efficacia del programma di prevenzione e, di conseguenza, l'esigenza di un'ampia azione di informazione e sensibilizzazione della popolazione sui benefici derivanti dall'utilizzo del sale iodato;
- realizzazione di uno studio finalizzato all'acquisizione di dati sul grado di conoscenza e sull'appropriatezza della pratica clinica nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica, in un campione rappresentativo di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta; lo studio ha messo in evidenza lo scarso grado di conoscenza dei medici intervistati relativamente all'esistenza del programma di iodoprofilassi in Italia (Legge 55/2005) e, conseguentemente, una pratica clinica frequentemente non corretta

che non prevedeva il consiglio, a tutti gli assistiti, di ridurre il consumo di sale e di sostituire il sale comune con sale iodato;

- collaborazione con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione delle strutture territoriali dell'SSN, specificamente per la promozione dell'utilizzo di sale iodato presso la ristorazione collettiva;
- aggiornamento del sito web dell'OSNAMI (<http://www.iss.it/osnami>).

## **Attività programmata 2014**

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2014 includerà:

- la prosecuzione del programma di monitoraggio pianificato in accordo con le linee guida della WHO;
- il completamento dello studio finalizzato alla quantificazione dell'intake di iodio attraverso la dieta a livello della popolazione, sulla base dei consumi alimentari tipici della popolazione italiana recentemente riportati dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione;
- il completamento dello studio finalizzato alla valutazione di un possibile ruolo protettivo di un adeguato intake di iodio in lavoratori agricoli esposti a pesticidi ad accertata azione tireostatica, quali gli etilenbisditiocarbamati;
- l'attivazione di un programma di formazione per medici di medicina generale, pediatri, endocrinologi, e ginecologi, da attuarsi in collaborazione con le società scientifiche di riferimento (Società Italiana di Endocrinologi, SIE; Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, SIEDP; Associazione Ginecologi Consultoriali, AGICO);
- l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI;
- l'organizzazione di un convegno nazionale sulla iodoprofilassi in cui verranno affrontati i temi più attuali ad essa relativi, e che vedrà la partecipazione dei più importanti esperti nazionali in tale settore dell'endocrinologia.

## **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 promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- attivato Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web [www.oss.it/ofad](http://www.oss.it/ofad) mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre istituzioni;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;

- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc).

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 rivolti ai giovani in collaborazione con varie istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- nel 2013 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XV edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2013 e il Convegno Nazionale dal titolo "La Tutela della Salute nelle attività sportive e la lotta al doping";
- ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD ([www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad)), che mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze;
- il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAI) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi;
- 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 sul sito [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad).
- si è realizzata la pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo "Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2011)" – Strumenti di Riferimento (12/S1) e è stata inviata a tutti i Centri Antifumo;
- è proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari;
- è stata attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio;
- è stata realizzata una campagna di disassuefazione dal fumo diretta ai giovani minorenni (13-17 anni) con la produzione e diffusione di spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per Internet;
- è stato realizzato, in collaborazione con il San Camillo, uno studio sperimentale di valutazione dei metodi per la disassuefazione del tabagismo dei giovani. I risultati saranno pronti dopo il follow-up del 2014.
- sono stati appaltati e svolti due studi: un'indagine sulle modalità di consumo di sostanze nei giovani (14-35 anni) su un campione di 2.500 soggetti; un'indagine sulla genitorialità e i rapporti tra famiglie e giovani consumatori e non. Quest'ultima indagine è stata approfondita con corsi di formazione sulla genitorialità.
- si è realizzato il progetto Salute e benessere dei giovani sugli stili di vita e in particolare le tematiche delle malattie sessualmente trasmissibili e dei disturbi alimentari. Il progetto ha prodotto un sito web [www.chiediloqui.it](http://www.chiediloqui.it) con applicazioni per smartphone, chat con esperti della materia e un telefono verde per i disturbi alimentari, gestito in collaborazione con il centro DCA di Todi della ASL Umbria.

## Attività programmata 2014

Le attività programmate per il 2013 sono:

- organizzazione del XVI Convegno Nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2013 promossa dalla WHO;
- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping e del Numero Verde dell’OssFAD;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione sui Servizi di Telefono Verde;
- realizzazione dell’Indagine Doxa 2013;
- 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 2013)”;
- aggiornamento continuo del sito web [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad);
- realizzazione di campagne comunicazione sugli incidenti stradali non alcol correlati e sul rapporto tra doping e droga;
- continua attività di ricerca sui nuovi consumi giovanili dei comportamenti indotti dall’assunzione di integratori, *alcol*, *energy drink*, *smart drugs* e sostanze psicotrope;
- proseguimento dell’attività di collaborazione per le politiche sull’alcol con la WHO;
- 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;
- realizzazione di un progetto “Diritto alla salute” rivolto ai giovani sulle tematiche dei disturbi alimentari, delle malattie sessualmente trasmissibili e un focus sull’immigrazione.

## 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 dispositivi medici ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici diversi da quelli regolamentati dalla Direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall’ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell’ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall’Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell’allora Direttore del Dipartimento TES, intende razionalizzare l’attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell’ISS. Il progetto si propone così 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 dispositivi medici attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo regolamento europeo sui

dispositivi medici, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. 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, e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di dispositivi medici con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto 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. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione Dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. 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 2013**

Le attività svolte nel 2013 sono state le seguenti:

- supporto per la redazione di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione dell'ON ISS – sezione del Dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione, con esperti interni ed esterni;
- integrazione dell'attività di certificazione con quelle di ricerca, vigilanza e sorveglianza correntemente eseguita per il Ministero della Salute.
- Stabilizzazione di due nuove linee di prodotto (neurostimolazione e acceleratori lineari per l'oncologia). Per quest'ultima linea, la commissione ha supportato il percorso di certificazione del centro CNAO di Pavia, un importante centro, unico in Italia e con pochi esempi simili a livello internazionale, come dispositivo appartenente alla classe IIb;

- Stabilizzazione dei laboratori di prova tematici che si occupano di dispositivi medici.

#### **Attività programmata 2014**

- Definizione della nuova struttura organizzativa dell'attività richiesta dal nuovo regolamento europeo 920/2013 relativo alla designazione e alla sorveglianza degli organismi notificati a norma della Direttiva del Consiglio 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi e della Direttiva 93/42/CEE del Consiglio sui dispositivi medici
- Preparazione dei supporti documentali e modulistica conseguenti le innovazioni nel sistema di Qualità.
- Rinnovo dell'organigramma emesso da parte del direttore di Dipartimento.
- Partecipazione alla continua ricognizione comunitaria riguardante le *Test House* in Europa, in grado di offrire una opinione con prove sul mercato comune.
- Continuazione della collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di dispositivi medici con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale).
- Rinnovo della pagina Web e revisione informazioni necessarie alla comunicazione del rischio nell'ambito delle direttive comunitarie sui dispositivi medici.
- Aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

### **Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)**

La Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti virali (denominata PITER), vede la collaborazione tra i maggiori centri clinici epatologici e infettivologici distribuiti su tutto il territorio nazionale, che verranno direttamente coordinati dall'ISS, dall'ASIF (Associazione Italiana Studio del Fegato) e dalla SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), attraverso un Comitato Scientifico. Questo progetto vuole studiare in particolare gli *outcome* a lungo termine dell'introduzione dei numerosi farmaci *direct acting* contro l'epatite C, che promettono di cambiare in modo sostanziale il decorso di questa infezione. La prevalenza di epatite C in Italia è elevatissima ed elevati sono anche i costi relativi alla morbidità a lungo termine di questa infezione. Inoltre, attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, si vogliono valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Premessa. Una percentuale importante della popolazione italiana (comunque non inferiore al 2% e stimata intorno a 1,5 milioni di persone) è cronicamente infettata dal Virus dell'Epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), percentuale che aumenta nella popolazione anziana e nel Centro-Sud del Paese. La cronicità è caratterizzata da una progressiva esacerbazione delle patologie correlate quali cirrosi ed epatocarcinoma che insorgono specie nel lungo periodo e causano elevati tassi di morbidità e mortalità. Al momento non esistono vaccini profilattici e la terapia standard utilizzata, basata su una combinazione Interferon Peghilato (Peg-IFN) e Ribavirina

(RBV), cura solo una percentuale dei soggetti cronicamente infetti. Inoltre la terapia standard presenta frequenti e rilevanti effetti indesiderati.

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'epatite C, esistono ancora oggi importanti aspetti clinici irrisolti:

- quasi la metà dei pazienti con genotipo 1 e 4 non ottiene una risposta virologica sostenuta (*Sustained Virological Response*, SVR);
- la durata della terapia è lunga (fino a 72 settimane);
- la terapia comporta una serie di eventi avversi, che portano spesso all'interruzione del trattamento in circa il 20% dei pazienti;
- la controindicazione alla terapia in un'ampia percentuale di pazienti per la presenza contemporanea di altre patologie o per la presenza di malattia epatica in stadio troppo avanzato.

Per questa ragione la ricerca farmacologica ha avviato la sperimentazione di nuovi composti ad attività antivirale diretta e specifica su HCV (*Directly Acting Antivirals*, DAA). L'associazione alla terapia standard dei DAA di prima generazione, Telaprevir e Boceprevir, due inibitori delle proteasi NS3/4A, determina un aumento significativo della SVR, che arriva fino al 70% nei pazienti infettati con il genotipo 1, che rappresenta, al momento, la popolazione più difficile da trattare.

Nel corso del 2011, Boceprevir e Telaprevir, sono stati approvati sia dall'EMA che dalla *Food Drug Agency* (FDA), le autorità responsabili per l'immissione di nuovi farmaci sul mercato rispettivamente in Europa e negli USA. Numerosi nuovi DAAs sono in via di sviluppo. Tra i farmaci che hanno come target la replicazione del virus sono compresi gli inibitori della NS5B polimerasi, che possono essere distinti in analoghi nucleosidici (NI) e non nucleosidici (NNI). Studi recenti hanno valutato l'efficacia antivirale di combinazioni tra DAA differenti senza PEG-IFN e RBV. La maggioranza delle analisi *ad interim* indicano che pazienti trattati con solo due DAA mostrano un *breakthrough* virale che può essere significativamente ridotto aggiungendo anche la sola RBV. Altro target terapeutico è rappresentato dalla ciclofillina B, contro cui sono stati sviluppati inibitori (Debio-025) che si sono dimostrati efficaci in caso di co-infezione HIV-HCV. È stata anche valutata la combinazione tra Debio-025 e PEG-IFN $\alpha$  2a che si è dimostrata più efficace della monoterapia ed efficace su tutti i genotipi. Per stabilire quali siano i pazienti che maggiormente potranno beneficiare dei nuovi trattamenti saranno ovviamente necessari studi strategici per studiare gli outcome terapeutici nei differenti contesti clinici, il miglioramento della situazione clinica e della qualità della vita, gli effetti collaterali eventualmente correlati al genere; per definire la durata ottimale delle terapie e determinazione delle modalità di sospensione della terapia nei pazienti non rispondenti; per monitorare gli effetti secondari indesiderati, per aumentare la compliance, per ridurre il periodo di trattamento, e conseguentemente i costi delle terapie nel loro complesso; per valutare la personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche (anziani, co-infettati con HIV, immigrati o popolazioni emarginate, pazienti non rispondenti a protocolli terapeutici standardizzati, pazienti in attesa di trapianto e trapiantati ecc); per valutare il ruolo della diversità virale nella risposta alla terapia anti-HCV correlata, esiti clinici e risposta alle terapie; per sviluppare modelli farmacoeconomici e di analisi rischio-beneficio.

L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici *once-a-day*, che agiscano su tutti i genotipi virali, che siano sicuri e ben tollerati, che non inducano resistenze, che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale, che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevissimi e che portino alla "cura", cioè all'eradicazione completa di HCV dalla persona infettata nel 100% dei casi. Il raggiungimento di questo obiettivo sarà legato non soltanto alla

qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci, ma anche alla nostra capacità di sviluppare opportuni percorsi di ricerca.

**Obiettivi del Progetto.** PITER si propone di studiare in tutti i suoi aspetti le epatiti virali. Attività iniziale della piattaforma è la creazione di una coorte longitudinale di circa 10.000 pazienti portatori del virus dell'epatite C, sulla quale potranno essere innestati studi ancillari e sotto-studi specifici. In particolare, PITER svilupperà progetti di ricerca per chiarire i seguenti aspetti delle nuove terapie: misurare gli *outcome* clinici a lungo termine nei diversi contesti biologici e clinici; monitorare gli effetti secondari e ridurre la durata del trattamento standard; valutare nuove combinazioni di DAAs e l'efficacia di strategie innovative.

**Disegno generale.** Il principale obiettivo sarà far partire la grande coorte di pazienti HCV positivi arruolati in tutte le regioni italiane. Questo imponente studio longitudinale sarà in grado di raccogliere un numero straordinario di dati clinici e biologici e permetterà il successivo miglioramento dei protocolli terapeutici e migliorare l'appropriatezza delle cure per l'epatite.

**Criteri di inclusione.** Tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano, consecutivamente, all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER, in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro), che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

L'ISS provvederà all'organizzazione e coordinamento del progetto, che prevede, tra l'altro la raccolta telematica dei dati (via web).

**Studi ancillari.** I possibili studi ancillari realizzabili grazie alla messa in opera della coorte principale riguardano, tra l'altro:

- Fisiologia clinica e terapia: caratterizzazione del paziente HCV positivo diabetico e/o insulino-resistente; impatto della terapia antivirale nei pazienti cirrotici con HCC sottoposti a trattamento con resezione o termo ablazione; studio sulla qualità della vita.
- Ricerca translazionale: studi di cinetica e variabilità virale e/o genetica in pazienti trattati con le attuali terapie per predizione precoce di effetto terapeutico, predizione effetti collaterali.
- Popolazioni speciali: donne in menopausa, coinfezione da HIV+; coinfezione da HBV (ev HDV/HEV); dializzati e nefropatici; pazienti in terapia immunosoppressiva farmaci biologici e chemioterapia; crioglobulinemici e forme linfoproliferative; trapiantati di fegato; in lista per trapianto di fegato; altri trapianti di organo solido e trapiantati di midollo; cirrotici con storia di scompenso o HCC (pregresso o in atto), diabete e sindrome metabolica; pediatrici; pazienti in terapia sostitutiva per dipendenza da farmaci; talassemici e altre emoglobinopatie; intolleranti ad interferone.
- Salute pubblica: studio dei costi (diretti e indiretti) della cura delle epatopatie croniche, aderenza alla terapia dell'epatiti croniche virali.

**Rilevanza per l'SSN.** Nel breve periodo, questo progetto si propone di contribuire alla migliore gestione clinico-terapeutica dei pazienti con infezione da HCV. Nel lungo termine, sarà possibile contribuire a valutare l'impatto di Sanità Pubblica dei nuovi trattamenti per l'epatite C, in termini di riduzione della morbilità e mortalità, per paragonare il rischio-beneficio e il costo-beneficio di diverse strategie. I risultati di questo studio potranno fornire elementi scientifici importanti alle istituzioni Nazionali del Paese e delle regioni per prendere decisioni strategiche che riguardano l'impiego e l'appropriatezza d'uso delle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C.

### **Resoconto attività 2013**

La Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle epatiti Virali (PITER) durante l'anno 2013 ha visto la collaborazione attiva di circa 100 centri clinici epatologi ed infettivologi distribuiti su tutto il territorio nazionale. Sono stati definiti i criteri di inclusione nello studio

specificamente pazienti anti-HCV positivi che giungeranno consecutivamente all'osservazione durante un arco temporale di 3 mesi indipendentemente dallo stadio clinico della malattia epatica, purché al momento dell'arruolamento non siano sottoposti a terapie antivirali anti-HCV (possono quindi essere pazienti *naive* o *experienced*, cioè possono essere trattati in precedenza, indipendentemente dal risultato ottenuto). Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS e successivamente dai comitati etici locali dei centri clinici italiani. Sono stati definiti, attraverso questionari specifici, il numero dei pazienti che dovrà arruolare ciascun centro e la corretta metodologia epidemiologica per far sì che lo studio rappresenti un numero di pazienti significativo e ben distribuito sul territorio nazionale. Sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche per la raccolta dei dati clinici sia per l'arruolamento nello studio che per la raccolta dei dati durante il lungo periodo di osservazione, periodo in cui saranno valutati eventi clinici importanti come la progressione della malattia del fegato in cirrosi e complicanze ad essa correlate come lo scompenso e/o lo sviluppo di tumore del fegato.

La piattaforma informatica web impiegata per lo studio PITER è OPEN CLINICA, progettata per essere utilizzata in diversi tipi di studi clinici. I vantaggi fondamentali di questa piattaforma sono:

- Invio dati: interfaccia intuitiva per l'acquisizione di dati clinici.
- Monitoraggio e gestione dati: strumenti per la pulizia dei dati, gestione dei dati clinici e il monitoraggio del sito.
- Estrazione dati: definizione e personalizzazione di report di estrapolazione dati in vari formati.
- Amministrazione: strumenti per la supervisione complessiva del sistema, il controllo, la configurazione e reporting.
- Gestione dei dati longitudinali per le visite di pazienti complessi e ricorrenti.
- Motore di regole di gestione per la convalida avanzata dei dati e definizione azioni automatizzate all'interno del sistema.

Tale piattaforma supporta le *Good Clinical Practice* (GCP), le linee guida di regolamentazione, come 21 CFR Part 11 (già predisposto per il PITER), *web-based* con ruoli differenziati degli utenti e privilegi, password di sicurezza e autenticazione degli utenti.

#### *Sottostudio Qualità della Vita e Aderenza al Trattamento (ADEPITER)*

Nell'ambito della coorte PITER, durante l'anno 2013 è stato disegnato un sottostudio per la valutazione di aderenza, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Tale studio includerà tutti i pazienti della coorte PITER che iniziano una terapia per l'infezione da HCV. Nel modulo di consenso informato per lo studio PITER i pazienti potranno scegliere se acconsentire anche all'eventuale partecipazione al sottostudio ADEPITER. Ad ogni paziente arruolato nello studio verrà proposto un questionario cartaceo per la misura di aderenza alla terapia, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Il questionario è suddiviso nelle seguenti sezioni:

- Stato di salute e sintomi
- Lavoro e relazioni sociali
- Infezione da HIV
- Aderenza alle terapie
- Soddisfazione al trattamento
- Relazione con l'*equipe* assistenziale
- Informazioni generali

#### **Attività programmata 2014**

- *Investigator meeting* e addestramento centri clinici nell'utilizzo della piattaforma informatica per la raccolta dei dati durante varie fasi dello studio PITER. Saranno preparati

- i manuali delle procedure previste dal protocollo dello studio e il manuale d'uso della piattaforma informatica.
- Addestramento personale dedicato all'attività di *monitor* che seguirà l'andamento telematico dello studio.
  - Addestramento personale segreteria tecnico-scientifica che seguirà varie attività dello studio attraverso la piattaforma informatica.
  - Per i Centri che hanno già ottenuto l'approvazione dello studio dal Comitato Etico locale, il periodo dell'apertura del primo arruolamento è previsto a partire dal 2 aprile 2014. Per i centri che non hanno ancora ottenuto il parere del Comitato Etico la riapertura degli arruolamenti è prevista per il 2 ottobre 2014. Sono previste anche altre brevi aperture durante gli anni successivi del progetto.
  - La parte scientifica del progetto durante l'anno 2014 riguarderà aspetti legati all'introduzione di nuovi farmaci antivirali dotati di elevata potenza, elevata barriera genetica ed elevata tollerabilità che porterà un cambiamento epocale nella storia dell'infezione da HCV. Pertanto sarà possibile studiare l'impatto di questi nuovi farmaci anti-virali e soprattutto delle loro combinazioni in diversi contesti biologici e clinici. Lo scenario descritto, oltre ad avere un elevatissimo impatto clinico, avrà anche un significativo impatto nel ridurre drasticamente i costi relativi alla gestione delle complicanze della cirrosi epatica HCV-relata e a quelli del trapianto epatico.
  - Studi ancillari con protocolli specifici includeranno pazienti con coinfezione con altri virus come HBV e HIV in terapia con anti-virali, in pazienti con malattie ematologiche come quelli talassemici, in pazienti con la cirrosi in pazienti in lista di trapianto, in pazienti cirrotici scompensati e non trattabili con terapie *IFN-based*. La raccolta di informazioni cliniche e virologiche permetterà di valutare l'outcome di diversi protocolli terapeutici nella gestione di queste categorie di pazienti con infezione cronica da HCV e pertanto forniranno informazioni di estrema importanza clinica terapeutica e socio economica in queste popolazioni speciali ad alto rischio di progressione sia della malattia del fegato sia di altre patologie correlate.

## 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 2013**

Nel corso del 2013, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2012, le relative attività sono state necessariamente limitate.

È stato fornito il contributo dell'ISS all'aggiornamento delle indicazioni operative del Coordinamento Tecnico per la sicurezza nei luoghi dei lavoro delle Regioni e delle Province autonome relative alle disposizioni contenute nel DL.vo 81/2008 in merito alla prevenzione e protezione dai rischi nei luoghi di lavoro dovuti alle esposizioni alle radiazioni ottiche. Tale aggiornamento si riferiva in particolare anche alle problematiche connesse alle esposizioni dei lavoratori alla radiazione solare.

È stata definita una bozza di accordo di collaborazione con ISPRA in relazione alla valutazione dei rischi connessi alle esposizioni umane alle radiazioni non ionizzanti, con l'obiettivo, in particolare, di definire i criteri per la creazione di una rete di monitoraggio a livello regionale per il rilevamento della radiazione UV solare.

## **Attività programmata 2014**

Nel corso del 2014 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. Si auspica in particolare che sia possibile la messa in linea di un aggiornamento del sito tematico "Buon Senso al Sole", attualmente non disponibile in quanto non rispondente alle più recenti regole previste per i siti tematici da ospitare presso il portale dell'ISS.

Si prevede l'avvio di collaborazioni scientifiche con altri enti di ricerca, quale l'ISPRA, 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 radiazione ultravioletta (UV), con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione solare.

## **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 stato coordinato dal Centro Nazionale AIDS fino al 2009. 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.

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 è sottolineato l'auspicio di una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e, conseguentemente, il Programma si è allineato, almeno in alcune sue parti, con i programmi della CE.

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 stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS. Il Programma è stato organizzato in quattro macroaree:

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

### **Resoconto attività 2013**

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.

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. Le attività di questi progetti sono andate a conclusione nel giugno 2013.

### **Attività programmata 2014**

Le attività del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si sono concluse definitivamente nel 2013.

## **Registro nazionale AIDS (RAIDS)**

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (es. ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie) del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle

patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poiché non è obbligatorio.

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.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituito, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Nel 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 sono stati raccolti e analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2012.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 64.898 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 64,6%.

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. Infatti, nel 2011 l'incidenza di AIDS è stata 1,7 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

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 2012 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 distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 53,7% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2012 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale.

Nel 2012 poco più di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2012 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2012 questa proporzione è stata del 67,9%.

## Attività programmata 2014

- Studio della mortalità per AIDS  
Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. Per questo motivo, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano 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. Nel 2014 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) allo scopo di studiare le cause di mortalità in soggetti sieropositivi. I dati delle persone con AIDS diagnosticate sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT. 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.
- *Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*  
L'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci ha provocato un aumento del tempo di incubazione della malattia e del tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS. Nel tempo è andato, pertanto, sempre di più aumentando il numero delle persone che vivono con questa infezione. Tuttavia, spesso vengono citati numeri approssimativi sul numero di persone HIV positive seguite o trattate presso i centri di malattie infettive italiani. È necessario pertanto avere un dato solido sul numero dei pazienti HIV in cura, da fornire alle autorità sanitarie ai fini di una pianificazione delle spese e delle risorse umane necessarie per far fronte alle esigenze sanitarie dei pazienti e dei vostri centri clinici. Lo studio mira a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico. Sono state contattate 173 strutture che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che somministrano terapia antiretrovirale. Allo studio ha partecipato il 98,3% delle strutture censite. Nel 2012 in Italia il numero delle persone viventi con l'HIV è risultato essere 94.146, con una prevalenza dello 0,16%.
- Studio sulla prevalenza HIV nei donatori di sangue  
Infine, in collaborazione con il Centro nazionale Sangue è stato organizzato uno studio per analizzare la percezione del rischio HIV e l'efficacia dello screening pre-donazione nei donatori di sangue. I risultati dello studio permetteranno di valutare l'efficacia dei criteri attualmente in uso per la selezione dei donatori, pianificare la modifica della scheda raccolta dati pre-donazione nonché eventuali interventi di formazione per i medici operanti presso i centri trasfusionali.

## 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 e 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 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 del 18/11/2010 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.

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.

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 e 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.

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 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 integrale 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, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

L'RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le

segnalazioni provenienti dai centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

### **Resoconto attività 2013**

Le attività dell'RNAOC nel 2013 sono state incentrate sull'implementazione dell'utilizzo della piattaforma web del registro informatizzato e sull'attività di diffusione delle informazioni relative alla normativa che regola le prescrizioni di farmaci a base di ormone della crescita.

È proseguito l'accreditamento dei Centri, autorizzati alla prescrizione di farmaci a base di ormone della crescita dalle proprie Regioni, alla piattaforma web, in seguito alle comunicazioni ufficiali richieste alle Regioni di appartenenza.

Hanno aderito alla piattaforma web dell'RNAOC 17 regioni, e attualmente sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso relative a 166 Centri e a 239 UO/ Responsabili di UO (profilo "Supervisore").

Sono anche state attribuite le credenziali di accesso ai responsabili regionali o alle Commissioni per il GH di 10 Regioni, con il profilo di "Esaminatore Regionale" che consente di visualizzare le prescrizioni di trattamento con GH presso i centri afferenti alla Regione stessa e dei pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre Regioni, in modo da consentire un'efficace attività valutativa e di controllo a livello regionale.

Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 5595 visite, riferite a 1651 pazienti seguiti presso 61 UO. Sono state effettuate anche elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittrici per le verifiche necessarie.

Inoltre sono state avviate le procedure per l'integrazione del database nazionale dell'RNAOC con i database locali, presenti presso alcune Regioni come il Piemonte, la Campania e il Lazio.

Nel corso del 2013, la Commissione SGA istituita presso l'RNAOC per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di SGA provenienti da Regioni prive dell'apposita commissione, ha esaminato 8 richieste di trattamento con GH. In seguito all'opera di informazione e sensibilizzazione dell'RNAOC, alla fine del 2013 sono solo due le regioni che non hanno ancora istituito la commissione prevista dall'AIFA.

Il 27 novembre 2013 è stata organizzata la V edizione del convegno "Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia" nel quale è stato presentato l'aggiornamento relativo al terzo anno di attività del Registro Informatizzato, in termini di adesione e di dati disponibili, e letture di aggiornamento sul tema del trattamento con ormone della crescita. Inoltre, come ogni anno, è stata prevista una sessione dedicata alle attività delle Commissioni Regionali per il GH, in cui vengono espone le modalità attraverso cui si attua il monitoraggio locale di questa terapia.

Nel 2013, l'RNAOC ha pubblicato il Rapporto ISTISAN 13/26, contenente i contributi del gruppo di lavoro dell'RNAOC e degli operatori sanitari che hanno partecipato al Convegno tenutosi il 27/11/2012 presso l'ISS. Tale volume è stato inviato all'AIFA come rapporto annuale, come previsto dalla normativa vigente.

È continuata la collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma responsabile dell'UO italiana all'interno del progetto *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con ormone somatotropo e coinvolge otto Paesi dell'UE.

L'RNAOC ha contribuito allo studio fornendo dati relativi a 1500 trattati con GH, dei 3500 casi reclutati in Italia, ed ha effettuato analisi preliminari sui tassi standardizzati di mortalità. Lo studio SAGhE francese ha evidenziato un lieve aumento della mortalità per tutte le cause, in

comparazione con la mortalità della popolazione generale francese, dati non confermati da altri Paesi europei.

### **Attività programmata 2014**

Nel 2014 si prevede l'aggiornamento dell'attribuzione delle credenziali di accesso alla scheda web dell'RNAOC ai centri prescrittori e alle regioni che aderiscono al registro web. Per le Regioni che possiedono già sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali. È anche previsto il completamento dell'applicativo web per le applicazioni statistiche del data base, a disposizione degli utenti del registro web.

Nel corso del 2014 si otterrà, quindi, la copertura di tutto il territorio nazionale e saranno effettuate le elaborazioni relative alla farmacovigilanza nazionale, da includere nel rapporto annuale all'AIFA.

Si prevede, inoltre, il proseguimento delle attività di valutazione, da parte della Commissione SGA istituita presso l'RNAOC, delle richieste di trattamento con ormone somatotropo nei pazienti con diagnosi di Small for Gestational Age provenienti dalle Regioni in cui non sia ancora stata istituita l'apposita commissione regionale, come previsto dall'attuale normativa dell'AIFA.

È anche prevista l'organizzazione della VI edizione del convegno annuale, che riunisce esperti nazionali e internazionali, centri clinici e referenti regionali. I contributi al convegno saranno inseriti nel volume annuale dei Rapporti ISTISAN.

## **Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori**

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione 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 quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio

insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (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 dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di 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. L'HES si basa 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; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (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 la 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.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

### **Resoconto attività 2013**

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli-Venezia Giulia, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al

biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È iniziata la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

L'esperienza dell'ISS come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari è stata riconosciuta e richiesta nell'ambito del Progetto "EUROMED - A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in Mediterranean countries according to EUROCISS recommendations", coordinato dall'ISS, che aveva tra i suoi obiettivi quello di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Paesi dell'area mediterranea quali la Croazia e l'Egitto.

Nell'ambito del progetto è stato sviluppato un software che ha consentito di ampliare le funzionalità da quello utilizzato per il Registro italiano, offrendo diverse opzioni di scelta e di stratificazione della lingua utilizzata, dei codici ICD-9 e ICD-10, del sesso, dell'età, del periodo di registrazione per quello che riguarda il merge tra mortalità e SDO; la possibilità di scegliere la numerosità e la tipologia (*random* o consecutivamente) per l'estrazione degli eventi da validare; l'utilizzo degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari (sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC) a partire dai dati raccolti dalle cartelle cliniche e inseriti nelle schede informatiche; la stima diretta dei Valori Predittivi Positivi (VPP) dei codici ICD o l'utilizzo di VPP già noti; e infine la stima degli indicatori tasso di attacco e letalità e dei relativi intervalli di confidenza a partire dai VPP stimati o importati e dalla popolazione residente, secondo la stratificazione di età e sesso scelta.

Sono stati organizzati e svolti degli incontri di presentazione e di formazione per l'implementazione del registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari a Zagabria in Croazia.

Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

## **Attività programmata 2014**

È previsto il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al biennio 2004-2005 estratti dal database del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È previsto un ulteriore sviluppo del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari per l'implementazione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e

cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto lo svolgimento delle analisi per la stima dei VPP dei codici ICD, dei Tassi di Attacco e della Letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle 7 aree (Friuli-Venezia Giulia, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari per il biennio 2004-2005. Nonché la stima di indicatori a livello nazionale.

Per la elaborazione delle stime dei VPP, Tassi di Attacco e Letalità del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, a partire dai dati decodificati ed estratti dal database, sarà utilizzata la nuova versione del software del Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari sviluppata e validata nell'ambito del progetto EUROMED.

## **Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)**

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione e elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati su tutto il territorio nazionale mediante screening neonatale. Il Registro è attivo dal 1987 e ad oggi contiene informazioni su oltre 5000 nati affetti da forme permanenti di IC. Esso si avvale della collaborazione dei 25 Centri di screening e follow-up attivi su tutto il territorio nazionale. Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza 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, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati negli anni 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.

L'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 neonatale che consente di attuare tempestivamente la terapia sostitutiva. 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 2000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2),

rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza.

Un altro aspetto ampiamente dibattuto è il globale incremento della patologia rilevato negli ultimi anni in tutto il mondo, per il quale non è stato ancora accertato se questo rifletta realmente un aumento di forme permanenti di IC, o se il miglioramento delle capacità diagnostiche ottenuto negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale quale test primario per lo screening dell'IC, o anche l'attuazione di strategie di screening più sensibili implementate in alcuni Paesi, possa aver aumentato l'incidenza di forme lievi della patologia per le quali è molto discussa l'utilità del trattamento terapeutico.

Un ulteriore importante aspetto che riguarda l'IC è rappresentato dall'aumentato numero dei bambini pretermine e /o di basso peso alla nascita nella popolazione neonatale di tutti i Paesi Occidentali, inclusa l'Italia. Infatti, la sempre più elevata frequenza di gravidanze medicalmente assistite che, come è noto si associano a gravidanze multiple e a nascite pre-termine, ma anche i progressi della medicina neonatale che hanno consentito di ridurre la mortalità di questi neonati, hanno aumentato in maniera significativa il numero di nati con tali caratteristiche che arriva allo screening e all'eventuale diagnosi e all'intervento terapeutico sostitutivo precoce. Tuttavia ad oggi non è stato ancora stabilito se tale segmento di popolazione neonatale sia a maggior rischio delle sole forme transitorie di IC, dovute essenzialmente all'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza, o anche di forme permanenti della patologia.

### Resoconto attività 2013

L'attività dell'RNIC nell'anno 2013 è stata prevalentemente dedicata a:

- sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza dell'IC nel nostro Paese, che ha confermato un'incidenza di un caso di IC permanente su circa 2200 nati vivi in Italia;
- avanzamento dello studio finalizzato all'analisi delle variazioni spaziali della distribuzione del TSH alla nascita, quale indicatore di specifiche esposizioni a fattori di rischio ambientale (carenza iodica, *endocrine disruptors*);
- completamento dei lavori dello Steering Committee, istituito dalla *European Society for Pediatric Endocrinology* e a cui ha partecipato anche l'ISS, per la stesura di un documento di consenso sullo *screening* e il management clinico del bambino con ipotiroidismo congenito. I lavori di questa Consensus hanno portato alla pubblicazione di linee guida per la realizzazione di un modello procedurale di riferimento per l'ottimizzazione di programmi già attivi, e per la realizzazione di nuovi programmi in quei Paesi non ancora provvisti di un programma di screening, cura e follow-up per l'ipotiroidismo congenito;
- completamento dello studio finalizzato all'analisi degli effetti della riduzione del *cut-off* del TSH, procedura adottata in molti centri di screening italiani e di altri Paesi; lo studio ha dimostrato come la riduzione del *cut-off*, migliorando la sensibilità del metodo di screening, abbia consentito di portare alla diagnosi, e quindi alla tempestiva istituzione della terapia sostitutiva, un 22% di casi di ipotiroidismo congenito permanente (prevalentemente con

ghiandola in sede ma anche con disgenesia tiroidea) che prima, con *cut-off* più alti, venivano perduti allo screening.

## Attività programmata 2014

L'attività dell'RNIC prevista per il 2014 verrà dedicata a:

- sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza di IC nel nostro Paese, e alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale;
- avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei bambini pretermine e/o di basso peso alla nascita;
- attivazione di uno studio che analizzi il ruolo di diversi fattori che, in aggiunta alla riduzione del *cut-off* del TSH, hanno contribuito ad aumentare l'incidenza di ipotiroidismo congenito in Italia e nel resto del mondo;
- attivazione di uno studio che analizzi il ruolo dell'esposizione a ftalati sulla funzione tiroidea alla nascita in neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale che presentano un alto rischio di forme transitorie e permanenti di ipotiroidismo congenito;
- organizzazione di un convegno nazionale sull'ipotiroidismo congenito durante il quale verranno affrontati i temi più attuali e controversi sulla patologia, con la partecipazione dei più importanti esperti nazionali nel campo dell'endocrinologia pediatrica e dell'ipofunzione tiroidea neonatale.

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

## Resoconto attività 2013

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura,

poche volte rivela una sieroconversione. L'antigene urinario si è rivelato in una nostra esperienza condotta con casi verificatisi in un ospedale romano un test poco sensibile.

Abbiamo evidenziato, infatti, una falsa epidemia in cui erano stati diagnosticati 18 casi comunitari di cui poi attraverso una attenta analisi dei dati microbiologici e clinici sono risultati confermati soltanto 9. Ciò è stato causato in parte dalla inesperienza degli operatori nell'effettuare il test e in parte dall'uso di un kit difettoso. La ditta produttrice dello stesso infatti, attraverso il Ministero della Salute, ha poi diffuso un'allerta in cui suggeriva di rivedere le diagnosi di casi di legionellosi effettuate con kit di antigene urinario appartenenti ad alcuni lotti.

Questa esperienza, in cui noi abbiamo verificato l'esito di 4 campioni di urine (purtroppo non ne hanno forniti altri), ha messo in evidenza come l'azione concertata di una buona sorveglianza epidemiologica locale e nazionale abbia potuto evidenziare un fenomeno ancor prima che la ditta produttrice se ne accorgesse e che potesse diffondere tale informazione globalmente.

Abbiamo inoltre effettuato 5 confronti genomici, mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT), di casi di legionellosi in cui ci è stato inviato il ceppo umano con i ceppi ambientali della possibile fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a un controllo di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e due 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 tests: uno per la tipizzazione di *Legionella* mediante SBT e 2 per l'analisi mediante real time PCR di campioni simulati di origine clinica.

Abbiamo inoltre terminato, per quanto riguarda la parte dei campioni simulati, lo studio comparativo dei tre metodi utilizzati per la rilevazione di legionella in campioni d'acqua (coltura qReal Time PCR e v Real time PCR) in collaborazione con 7 laboratori italiani di cui la maggior parte sono di riferimento regionale.

In un preliminare resoconto abbiamo rilevato:

- una buona omogeneità dei dati di tutti i laboratori;
- il confronto della qPCR vs la coltura ha confermato la già nota maggiore sensibilità della qPCR rispetto alla coltura;
- sebbene il trattamento al calore a 55°C abbia prodotto una riduzione di CFU di *Legionella* rispetto ai campioni non trattati, la vPCR eseguita sugli stessi campioni non è stata in grado di rilevare questa differenza.

I ceppi di origine umana e ambientale inviati nel 2012 al *National Reference Laboratory for Legionella* olandese ad Haarlem per una tipizzazione mediante *microarray* sono stati analizzati ma i pattern utilizzati non hanno reso possibile una predizione l'origine del ceppo. Sono in corso ulteriori analisi.

L'analisi effettuata sui ceppi isolati in 18 strutture turistico recettive di Molveno ha evidenziato che tutti i ceppi hanno lo stesso profilo AFLP e lo stesso ST. Sono in corso prove per valutare se questo ceppo tipico di questa zona sia più virulento rispetto ad altri ceppi utilizzati come controllo. Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono in corso.

## Attività programmata 2014

Nel 2014 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 (già iniziato negli anni precedenti ma diminuito a causa dell'espletamento del progetto di ricerca finalizzata) utilizzando l'esame colturale e la quantitative (q) PCR.

Lo studio di confronto dei metodi colturale, q PCR e v PCR proseguirà per i campioni ambientali prelevati su due ospedali.

Nel 2014, se verrà designato il laboratorio dall'ECDC, parteciperemo ancora a 2 controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e 4 controlli di qualità / anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (External Quality Assessment Schemes) coordinati dall'*Health Protection Agency* di Londra, come pure a proficiency tests per la tipizzazione di Legionella mediante analisi di sequenza di alcuni geni (SBT, *sequence based typing*) e per la ricerca di legionella in campioni clinici mediante *Real Time PCR*.

Avremo inoltre gli altri risultati del micrarray appena messi a punto gli altri geni da investigare e integrare queste informazioni con quelle che già abbiamo sulla nostra ceppoteca. Inoltre verranno investigate le caratteristiche di ceppi di legionella ambientali di Ischia e del Gargano, dove si verificano numerosi casi di legionellosi. Tale caratterizzazione sarà effettuata sia da un punto di vista di tipizzazione molecolare mediante SBT, sia andando a valutare se esiste una maggiore virulenza infettando con tali ceppi sia colture di macrofagi umani sia in ameba.

## **Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate**

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, 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 TSE 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 dicembre 2001, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 8 del 10 gennaio 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 giugno 2002, n.118 G.U. n.75 del 31-3-2003.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 234 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 234 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;
- la classifica clinica delle 234 nuove segnalazioni: MCJ certa in 29 casi, MCJ probabile in 66 casi, MCJ possibile in 28 casi, casi genetici in 24 casi, altra diagnosi in 20 casi.
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 10 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;
- 13 dei 234 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 3 casi genetici, 2 casi MCJ probabile sporadica e 8 casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (3 casi con diagnosi alternativa di encefalite disimmune, un caso con diagnosi di malattia di parkinson ad esordio precoce); uno dei casi segnalati è stato un sospetto di variante della MCJ; 2 dei 13 casi sono stati visitati dal Neurologo del Registro;

- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 97 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di RMN di 27 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 25 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- 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/>);
- è stato segnalato al Centro Nazionale Sangue un caso di donatore segnalato al Registro con sospetto di MCJ per informazioni su l'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2013;
- è stato elaborato un parere per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, *Gazzetta Ufficiale* n. 75 del 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 78 esami su *liquor* e sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2013 con l'esecuzione con altri Paesi europei del quarto "Ring-trial" coordinato dall'Università di Gottingen;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT\_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel *liquor*;
- si è avviata la collaborazione con l'Università di Verona e l'Ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT\_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul *brushing* della mucosa olfattoria.

## Attività programmata 2014

Durante il 2014 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2013. In particolare si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2014. Per la messa a punto di nuovi test diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT\_QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul *brushing* della mucosa olfattoria.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime**

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia, la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva.

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.

Redazione e invio entro il 28 febbraio 2013 della relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

Redazione e invio dei dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM) e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Organizza corsi di formazione su sistemi di rete per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e delle sue metodiche.

### **Resoconto attività 2013**

Sono state svolte le seguenti attività:

- aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- 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 2011;
- 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.
- preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute;

- implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2012;
- realizzazione del corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” in collaborazione con l'Università di Torino;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma);
- avviamento, gestione e monitoraggio del progetto di ricerca “Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine”;
- collaborazione al “Progetto Salute e Benessere Dei Giovani”, con la consulenza scientifica alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento della chat line del sito [www.chiediloqui.it](http://www.chiediloqui.it)
- implementazione dei contenuti scientifici dell'area “Affettività e sessualità” del sito web [www.chiediloqui.it](http://www.chiediloqui.it).

### **Attività programmata 2014**

- Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all'anno 2012.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2011.
- Riunione con esperti nazionali di PMA per la preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Visita di audit e monitoraggio per valutazione delle procedure di raccolta e analisi dei dati, da parte del prof. Karl Nygren, ex *chairman* dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il registro europeo della PMA.
- Preparazione dei dati per l'EIM e l'ICMART.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2012.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Predisposizione di schede web per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM del 10/10/2012 “Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo” G.U. del 18/10/2013).
- Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione e realizzazione di corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” da realizzare in collaborazione le Regioni e con istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione fertilità nelle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.
- Prosecuzione dei progetti di ricerca.
- Progetto Salute e Benessere Dei Giovani.
- Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine.

## 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-morbidità tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità 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 nei 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 e 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 2013) 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.

In collaborazione con il Ministero della Salute l'RNG sta sviluppando una campagna di informazione a livello nazionale per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli italiani all'RNG attraverso le nuove tecnologie di comunicazione.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, all'inizio del 2013 è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni con più di 8.000 abitanti della regione Friuli-Venezia Giulia. Circa 3.500 coppie di gemelli di

tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il *linkage* ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all’RNG potrebbe costituire una “popolazione sentinella”, osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

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 di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono 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, l’RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del DL.vo 196/2003 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 c. d, DL.vo 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/2003) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

## **Resoconto attività 2013**

### *Benessere psicologico*

Continua l’intensa attività di ricerca dell’RNG sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con parametri biologici rilevanti per la salute. È iniziato uno studio sull’interazione tra fattori genetici e eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi. Sono stati completati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti tipo autistico.

Si sta anche portando a termine uno studio sull’associazione tra il livello di benessere psicologico e misure di rischio cardiovascolare e aterosclerotico, in cui emerge l’associazione significativa tra un più alto livello di autostima e una ridotta rigidità arteriosa.

*Allergie*

Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite.

È in corso l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica da pollini e da cause diverse dal polline su un campione di 1400 coppie di gemelli ai quali è stato somministrato un questionario postale sui disturbi allergici.

I risultati suggeriscono una sostanziale correlazione genetica tra le patologie, a favore dell'ipotesi sull'esistenza di un comune fenotipo atopico.

*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 da cui è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.

Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per per circa un terzo di queste. Lo studio di coorte è stato incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati ([www.birthcohorts.net](http://www.birthcohorts.net)) e ha ottenuto un finanziamento dalla Fondazione Chiesi Onlus tramite un bando di ricerca pubblico.

Sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

*Biobanking, privacy ed etica della ricerca*

Sono stati analizzati i dati raccolti nell'indagine sulla *willingness* l'*attitude* alla ricerca e alla donazione di campioni biologici a cui hanno partecipato circa 1800 gemelli. L'analisi si è focalizzata sulla "attitudine pragmatica" al *biobanking* che è risulta prevalente, a conferma del dato riscontrato nel precedente studio pilota. Il metodo gemellare ha smentito l'ipotesi emersa nel pilota di una influenza "genetica" nel manifestare una attitudine pragmatico/utilitaristica alla donazione per ricerca, deponendo, invece, per un maggior peso delle esperienze socio-culturale del singolo individuo nel determinare questa "qualità" dell'attitudine.

Le indagini KAP applicate al *biobanking* mirano, oltre che a disegnare il profilo dei donatori, anche a fornire elementi che possano essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico.

I risultati dello studio sono state riportate in un lavoro inviato alla rivista americana *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*.

**Attività programmata 2014***Benessere psicologico*

Si concluderà il reclutamento dei gemelli in Friuli-Venezia Giulia e in alcune aree della Lombardia per lo studio sulle psicosi; si prevede anche di iniziare analisi preliminari per stimare la componente genetica e ambientale di alcuni tratti psicotici, e per selezionare eventuali coppie di gemelli discordanti per rischio di psicosi da sottoporre successivamente a valutazioni cliniche, genetiche, epigenetiche, immunologiche e di imaging. Inoltre, sarà completato e inviato per la pubblicazione sia l'articolo sulla relazione tra personalità e tratti di tipo autistico, sia l'articolo sull'associazione tra benessere psicologico e rischio cardiovascolare e aterosclerotico. Sarà anche presentata una proposta di progetto per la ricerca finalizzata riguardante i correlati immunologici del benessere psicologico.

*Neonatologia/pediatria*

Il progetto riguardante l'assunzione di acido folico vedrà l'analisi congiunta dei dati da questionario con i data genetici ottenuti nel 2013.

Per quanto riguarda lo studio MUBICOS, i centri che già partecipavano al progetto continueranno con la raccolta dei dati di follow-up e con l'arruolamento di nuovi nati. In particolare verrà iniziato il progetto "Velocità di crescita nel primo anno di vita e "wheezing" a 3 anni: "nature or nurture"? Il progetto vuole indagare l'associazione fra la velocità di crescita nel primo anno di vita e l'outcome respiratorio a 3 anni, sfruttando l'approccio gemellare che permette di pesare il ruolo di fattori condivisi (es. esposizioni materne in gravidanza), individuali e genetici.

#### *Invecchiamento*

Nelle città di Roma, Perugia e Padova verrà condotta la seconda fase dello studio sull'ereditabilità dell'aterosclerosi che prevede il follow-up dei gemelli che avevano partecipato al baseline. I risultati della prima fase hanno prodotto 6 *paper* pubblicati su riviste internazionali ad alto IF.

#### *Biobanking, privacy ed etica della ricerca*

Vista l'importanza sempre più crescente delle biobanche per la ricerca in ambito europeo e internazionale e soprattutto la mancanza di ricerca empirica nel nostro Paese sui temi della *privacy* e dei *concern* dei donatori per le biobanche di popolazione, si ritiene importante approfondire la ricerca su queste tematiche. Per il 2014 è in previsione l'analisi di molti dati che derivano dalla indagine KAP del 2012, per degli endpoints non ancora investigati (profilo socio-culturale dei donatori, preferenze rispetto il consenso informato; preoccupazioni sul destino dei campioni ecc.; opinioni rispetto la tutela dei dati personali e dei campioni).

Inoltre, si svilupperà l'analisi dati anche per quanto riguarda l'indagine sull'empatia e donazione. Per indagare, cioè, quanto una positiva attitudine alla ricerca e alla donazione di campioni 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).

Nel corso del 2014, la partecipazione a progetti internazionali sulla genomica e l'epigenomica, richiederà un approfondimento dei temi di interesse in questo settore. In particolare, si intende avviare un nuovo filone di ricerca sull'etica nel settore dei test genetici, sul significato e il valore conoscitivo dei test, e quindi su quello dei risultati e della comunicazione ai donatori.

## **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 29/04/1998, 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 10/05/2007, 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 10/05/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/03/2008 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.

Il 25 febbraio 2013, è stato svolto il Convegno nazionale "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle Malattie Rare" un'intera giornata per illustrare e discutere insieme le numerose iniziative regionali intraprese per realizzare il Registro nazionale e i Registri regionali dedicati alle malattie rare.

Inoltre è stato pubblicato il primo Report sulle attività svolte dal RNMR e registri regionali/interregionali.

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).

### **Resoconto attività 2013**

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art.3 del dm n. 279/2001, è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete nazionale sia a livello nazionale, sia a livello regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema. Ad oggi, anche se formalmente tutte le Regioni hanno istituito i Registri regionali o interregionali, la loro copertura sul territorio non è omogenea e così pure la qualità dei dati raccolti.

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR:
  - revisione della Grafica e del Logotipo del RNMR, navigabilità e usabilità.
  - Sviluppo del gestionale web di arruolamento del RNMR che verrà utilizzato anche per gestire gli accessi a tutti i registri di Patologia specifica.
  - Revisione delle basi dati degli applicativi RNMR e dei registri di Patologia.
- Realizzazione di corsi di formazione agli operatori regionali impegnati nelle attività di registrazione dei casi.

- Valutazione della fattibilità di integrare il rnmr con altri flussi informativi nazionali:
  - linkage con il flusso informativo della banca dati "Mortalità.
  - Linkage con il flusso informativo Monitoraggio della rete di assistenza (MRA) del Nuovo Sistema Informativo Sanitario.
- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate (comprese quelle incluse nell'aggiornamento al DM 279/2001):
  - codificare le patologie rare esentate del D.M 279/2001 e delle 109 "nuove" patologie rare con il sistema internazionale di classificazione ICD 10 OMS versione 2010.

Il 25 febbraio 2013, è stato svolto il Convegno nazionale "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle Malattie Rare" un'intera giornata per illustrare e discutere insieme le numerose iniziative regionali intraprese per realizzare il Registro nazionale e i Registri regionali dedicati alle malattie rare.

### **Attività programmata 2014**

L'attività del 2014 verterà sui seguenti punti:

- migliorare la definizione la codifica delle variabili raccolte dall'RNMR e dai registri regionali/inter-regionali.
- Migliorare la struttura informatica dell'RNMR.
- Migliorare del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Identificazione degli strumenti per il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti nel sistema di sorveglianza delle MR.

## **Ricerca per la salute globale**

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (es in termini di accesso all'acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono 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 9 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 (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione 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. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed 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*).

L'ISS, 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 ha operato nel 2013 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di capacity building dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

Alcune aree sono state nel tempo prioritarie per l'ISS. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove linee guida mondiali WHO sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato anche i difficili studi per mettere a punto un vaccino contro l'AIDS e una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa (quella che si occupa del "come fare") in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due Paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto Dream) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia. Va infine ricordato che l'ISS ha anche partecipato in modo molto

attivo alle attività italiane nel Fondo Globale, del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti “contributori” finanziari ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull’HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive – che costituiscono tuttora un grande “killer” a livello soprattutto del Sud del Mondo – sono correntemente affrontate dall’ISS (es. lotta alla tubercolosi e alla malaria) (tra l’altro l’ISS ha anche “vinto” due importanti progetti della Bill & Melinda Gates Foundation) e la ricerca sulle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni 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. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempi il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell’alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

#### *Il nuovo concetto di salute globale e il ruolo dell’ISS*

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell’Uomo di Helsinki (1964) sono passati 50 anni. Da quella data la salute è divenuta il diritto fondamentale di ogni individuo che pone le Nazioni e gli organismi internazionali di fronte al perseguimento della salute dei propri cittadini intesa come lo stato di completo benessere psichico, fisico e sociale dell’uomo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale. La Costituzione Italiana indica la salute quale diritto fondamentale dell’individuo, garanzia per la collettività e strumento necessario di convivenza e civiltà.

Soprattutto in questo particolare momento storico caratterizzato da una complessa contingenza internazionale, scosso da un articolato contesto economico-finanziario, da mai risolte questioni geopolitiche e da processi migratori di enorme portata, i sistemi sanitari nazionali mantengono l’obiettivo del massimo livello di salute della popolazione da raggiungere, comunque, con risorse limitate e in contesti sociali e urbani assai diversi dove la multiculturalità, con la ricchezza di valori e esperienze che porta con sé, è realtà e fattore di equilibrio imprescindibile. In questo quadro così articolato e quotidianamente nuovo e complesso, i sistemi sanitari nazionali promuovono gli interventi in grado di contrastare i fattori di rischio sociali e ambientali, per garantire la promozione della salute e la prevenzione delle malattie, fornire le cure, l’assistenza e la riabilitazione e per tutelare il benessere psicofisico della popolazione con progetti adeguati alle aspettative di un sistema sociale in rapida evoluzione.

Nelle ultime decadi si è verificato un miglioramento complessivo del quadro della salute globale, ma i successi non sono stati uniformi. In particolare, la riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile non è in linea con le mete stabilite dagli Obiettivi del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG), mentre nell’Africa subsahariana la lotta all’AIDS, alla tubercolosi e alla malaria ha ottenuto risultati inferiori alle attese. Le disuguaglianze socioeconomiche nella salute sono in crescita sia tra Paesi a diverso livello di sviluppo che in quelli dove le differenze sono meno marcate; i cambiamenti climatici globali, l’instabilità politica e i conflitti armati costituiscono gravi minacce per la salute. I sistemi sanitari dei Paesi a basso reddito non riescono a far fronte ai bisogni essenziali delle popolazioni mentre risulta critica la situazione del personale sanitario, come medici e infermieri, decimato da crisi sociali di lunga data, dalla situazione igienico-sanitaria e dalle violenze interetniche, da impegnare nelle emergenze.

L’azione congiunta di Associazioni, Organizzazioni e Enti Internazionali ha portato al miglioramento complessivo dello scenario sanitario mondiale ma in maniera non uniforme. Il costante impegno delle principali organizzazioni internazionali in ambito sanitario (WHO, UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNIFEM, UNRWA, UNHCR, CICR, FICROSS, UNDP), ha

sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tuberculosis e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati Roll Back Malaria e Stop TB; l'adesione all'*International Financing Facility for Immunizations* (IFFIm) che finanzia l'attività della *Global Alliance for Vaccine and Immunizations* (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato Advanced Market Commitment (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due Paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli *highlight* della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli Stati.

È per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

## Resoconto attività 2013

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della salute globale sono stati:

- 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.

Nel corso del 2013 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. 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). Il

Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e soprattutto, l'EDCTP.

## Attività programmata 2014

Le attività previste per il 2014, oltre alla continuazione dei progetti 2011-2013, riguarderanno soprattutto, nell'ottica sovraesposta di lavorare in modo trasversale, nel Nord e nel Sud del mondo, con l'obiettivo di migliorare la qualità e l'accesso alle cure e alle terapie disponibili per le malattie (sia infettive che non infettive) a maggiore impatto sulla salute delle popolazioni, attraverso:

- completamento del grande progetto europeo NEAT, coordinato dall'ISS, che tra l'altro ha portato alla pubblicazione dei risultati, su una prestigiosa rivista come *The Lancet*, dei risultati di un grande studio internazionale su innovative combinazioni di farmaci antiretrovirali;
- ricerca di base per mirare all'eradicazione del virus HIV, anche attraverso la partecipazione al Consorzio Europeo CURAIDS;
- prosecuzione del Progetto Esther-Italia, finanziato dal Ministero della Salute, al quale partecipano diverse Università e Ospedali Italiani, che vede come principale risultato la messa a punto di un grande studio di coorte in Etiopia (CASA);
- attivazione della Piattaforma italiana per lo studio delle nuove terapie per le epatiti virali, con la partenza di un grande studio di coorte prospettico sull'uso dei nuovi farmaci *direct acting*, al quale partecipano oltre 100 centri epatologici e infettivologici italiani;
- collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute globale, e, in particolare con UNAIDS, WHO e *Global Fund*.

Nel corso del 2014 verranno anche implementati e portati avanti nuovi progetti che riguardano l'accesso universale alle cure e importanti temi di salute globale:

- una collaborazione multi-partner con il Pontificio Consiglio per gli Operatori Sanitari (Città del Vaticano) che vuole mettere in rete numerose di Facoltà di Medicina Africane e si propone di affrontare diversi aspetti relativi alle disuguaglianze di salute in Africa.
- un progetto europeo su *Health Foresight* (la previsione della situazione della salute in Europa in un arco temporale che arriva al 2050).
- un grande studio che riguarda la polimorbilità negli anziani, finanziato dal Ministero della Salute.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (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;
- 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 75% 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.

Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; il trasferimento delle schede al Centro di coordinamento avviene attraverso due modalità diverse: invio postale o attraverso un sito web ([www.iss.it/site/SEIEVA](http://www.iss.it/site/SEIEVA) attivo dal 2009, Sistema Informativo SEIEVA) dove 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 2013**

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2013 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 146 ASL sulle 189 attualmente presenti

(77%). Tra le attività di routine, è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA. Attualmente 125 delle 146 ASL (85,6%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2003-2010 sono stati analizzati e è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dell'epatite C. Il risultato di queste analisi è stato pubblicato sulla letteratura internazionale.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2013:

- Immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2013 è terminata la stesura del lavoro sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B che ha visto richiamata e testata una corte di ragazzi del 1992 già precedentemente testati nel 2003. Il follow-up dei ragazzi arruolati è arrivato così a 17 anni. I risultati di questo studio sono attualmente in corso di pubblicazione.
- Epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati: a partire da gennaio 2013, attraverso i dati del SEIEVA, in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il ministero della Salute ha attivato una task force coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare. Visto il protrarsi per più mesi dell'epidemia, è stata inserita una domanda specifica sul questionario SEIEVA ed è stato conseguentemente aggiornato il sito web per l'immissione delle schede.
- Progetto epatite E: a partire dal 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. Nel corso del 2013 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E in 25 centri di malattie infettive, epatologia o gastroenterologia che hanno aderito al progetto.

## **Attività programmata 2014**

Nel corso del 2014 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta. A partire dal mese di maggio verranno elaborati e successivamente pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite, relativi al 2013.

Nello stesso tempo verranno elaborati i dati provenienti dall'archivio SEIEVA per studiare l'occorrenza di casi di epatite B in soggetti precedentemente vaccinati.

Per quanto riguarda il Sistema Informativo SEIEVA, si lavorerà per migliorare la qualità della raccolta dei dati relativa agli interventi chirurgici. In particolare, si cercherà di costruire 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.

Epatiti a trasmissione parenterale: durante il 2013 è prevista l'utilizzo dei dati provenienti dal data-base SEIEVA per valutare il rischio di epatite B e C a seguito di procedure invasive diagnostico-terapeutiche. Nello stesso tempo verrà focalizzata l'attenzione anche sui trattamenti estetici (tatuaggi, piercing, pedicure, manicure e rasatura da barbiere). Già a partire dalla fine degli anni '90, il rischio di contrarre epatite attraverso trattamenti estetici è stato più volte messo in evidenza in Italia attraverso i dati della Sorveglianza delle epatiti virali acute (SEIEVA).

Immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2014 inizierà l'analisi dei dati provenienti dal terzo studio sull'immunogenicità del vaccino anti epatite B il quale ha visto il reclutamento di una coorte di ragazzi del 1992 vaccinati alla nascita e mai testati in precedenza. Su questa popolazione è stata 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, sono risultati anti-HBs negativi è stata valutata la persistenza della memoria immunologica dopo stimolazione *in vitro* con HBsAg.

Progetto epatite E: durante il 2014 proseguirà la sorveglianza delle epatiti E in Italia, 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. In particolare proseguirà l'arruolamento dei casi di epatite E o di epatite NonA-NonC (non testati per epatite E). Su questi casi verrà effettuata la ricerca degli anticorpi anti-HEV e dell'RNA virale per arrivare anche ad una tipizzazione del virus.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 34 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic, 2012*) 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 e efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani, 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 (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 µg) 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, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti, il programma di sviluppo del vaccino Tat sta proseguendo con le fasi successive di sperimentazione in Italia e in Sudafrica.

Il programma di sviluppo clinico inoltre sta proseguendo parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione di Tat e 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.

Nuove strategie di formulazione vaccinali sono in studio con l'obiettivo di uno sviluppo futuro 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 2013**

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali anti-HIV/AIDS, 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 che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale. Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto le sperimentazioni cliniche di fase I preventiva (ISS P-001) e terapeutica (ISS T-001) del vaccino basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. Lo studio, concluso con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino.

La sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e *open label* (ISS T-002), è stata recentemente completata con successo in 11 centri clinici in Italia su 168 soggetti HIV+ in HAART. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di favorire l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti reservoir virali.

Nel 2013 è stato attivato presso otto centri clinici italiani uno studio osservazionale per l'estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori tre anni.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, è proseguito in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV deleta del dominio V2 (ISS P-002).

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "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 triennale costituito da tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la

produzione vaccinale, in accordo alle GMP e iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, nel 2013 è stato completato lo studio osservazionale (ISS OBS T-004) attivato nel 2010, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui HIV+ Sudafricani in HAART o *naïve* alla terapia, per la valutazione dello status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

### **Attività programmata 2014**

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, nel corso del 2014 il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di estensione del follow-up dei pazienti dello studio ISS T-002 per ulteriori 3 anni (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione.

Sarà, inoltre, completato lo studio di fase I di un vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env. La fase di arruolamento era stata chiusa per motivi regolatori all'inizio del 2013 dal momento che, in virtù del recepimento delle nuove linee guida europee in materia di farmaci sperimentali di origine biotecnologica, non era possibile continuare ad utilizzare la proteina Env approvata per lo studio, in quanto non ha ancora una data nota di validità. Pertanto, nel 2014, con il completamento del monitoraggio dei volontari già inclusi nello studio, si procederà alla chiusura della sperimentazione.

Proseguiranno inoltre, le attività in loco e la sperimentazione clinica di fase II (ISS T-003) in Sudafrica, la cui conclusione è prevista nella seconda metà del 2014.

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 PA 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 (Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato questa attività attivando una serie di accordi di collaborazione con l'ISS che

hanno riguardato la protesi di anca e di ginocchio permettendo sia di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati sia di testarli in differenti contesti regionali.

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 Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), delle regioni coinvolte, dei registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (Assobiomedica), dei pazienti (APMAR) 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 la definizione dei regolamenti attuativi della L221 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici. 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, PA di Bolzano, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) che hanno sperimentato 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 (Lombardia, Puglia) e la PA di Bolzano che già possiedono un Registro. È importante sottolineare che la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale a seguito della partecipazione al progetto Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).

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 stato concluso lo studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) e verrà avviato lo studio di validazione della responsiveness del questionario *Knee Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

### **Resoconto attività 2013**

Il 1 luglio 2013 è andato online il nuovo applicativo per la raccolta dati che include anche la conferma della somministrazione ai pazienti del consenso informato. A partire da tale data

L'identificazione del dispositivo non è più effettuata attraverso una trascrizione manuale dei codici presenti sulle etichette dei dispositivi ma attraverso l'interrogazione della base di dati dei codici prodotto realizzata grazie alla collaborazione di Assobiomedica e dei fabbricanti. Tale banca dati, ampliata includendo i listini di 20 fabbricanti, conta più di 50.000 codici validati mediante procedura di controllo di qualità ed è ora direttamente interrogabile grazie a un webservice realizzato dal Settore Informatico dell'ISS. Il sito web del progetto è stato aggiornato sia nella parte pubblica, includendo anche una sezione specifica per i pazienti, sia nella parte privata; quest'ultima è stata organizzata per gli operatori sanitari e regionali come portale di accesso sia per l'applicativo di raccolta dati sia per la trasmissione all'ISS dei dati linkati alla SDO. È stata avviata la revisione del tracciato record per l'anca e per il ginocchio per includere la modalità fissazione e per disporre di una descrizione più puntuale degli interventi. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e consultazione delle schede per l'alimentazione di una banca dati strutturata dei dispositivi medici utile per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. La raccolta dati sul ginocchio è stata estesa anche ad altre regioni partecipanti al RIAP (Marche, Basilicata e Sicilia). Le regioni hanno avviato lo studio per identificare modalità per rendere obbligatoria la registrazione (inclusione del minimum dataset nel registro operatorio informatizzato o nella SDO). Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione di nuovi membri e si è riunito 2 volte nel corso dell'anno. È stata inclusa la regione Calabria che ha istituito il proprio registro regionale nel febbraio 2013, è stata avviata la procedura di arruolamento della regione Friuli-Venezia Giulia. Sono stati avviati i contatti con le regioni Campania e Abruzzo. Lo studio per la qualità della vita in regione Puglia si è concluso ed è stata avviata l'analisi dei dati. È stato avviato lo studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali. In particolare, in occasione del 98° Congresso nazionale SIOT, ha organizzato una sessione dedicata al Registro. Il RIAP è stato invitato a partecipare ai lavori del *Clinical Investigation and Evaluation Group* presso la CE.

### **Attività programmata 2014**

Ulteriore ampliamento della banca dati dispositivi. Protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e consultazione delle schede per l'alimentazione di una banca dati strutturata dei dispositivi medici utile per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. Avvio studio per inclusione nella banca dati dei codici a barre dei dispositivi. Inclusione del webservice per l'identificazione del dispositivo nei sistemi informativi regionali. Avvio della raccolta dati interventi protesi di spalla, definizione del tracciato record aggiuntivo e avvio della sua implementazione nell'applicativo web. Organizzazione di corsi di formazione per l'utilizzo dell'applicativo Riap. Predisposizione interoperabilità dei sistemi tra sistema informativo regionale delle SDO e monitoraggio del flusso dei consumi in regione Lazio e regione Toscana. Finalizzazione analisi dati studio della qualità della vita in regione Puglia e studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio (*responsiveness*). Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e suo aggiornamento con l'inclusione di nuove regioni. Contatti con le regioni non ancora coinvolte per valutare la disponibilità a partecipare allo studio. Partecipazione a convegni nazionali e internazionali. Predisposizione del primo report annuale del Registro Italiano ArtroProtesi. Collaborazione alla predisposizione dei regolamenti attuativi a seguito dell'emanazione del DPCM in attuazione della Legge 221 del 17/12/2012.

## **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 biomedica. La maggior parte dei modelli animali di laboratorio sono sviluppati e utilizzati per studiare la causa, la natura e la cura di malattie umane. Ad esempio, i modelli animali sono strumentali insostituibili per valutare gli effetti terapeutici e tossici di farmaci prima del loro impiego nell'uomo stesso. Per estendere i risultati della ricerca nei modelli animali agli stessi fenomeni che accadono nell'uomo è importante la scelta di un adeguato modello. Nel definire gli esperimenti in modelli animali è quindi necessario operare scelte scientifiche mirate nel rispetto di corrette pratiche di laboratorio e dei principi etici che regolamentano la sperimentazione animale. Per la sua importanza, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta, come complemento insostituibile, in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

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. Una buona correlazione (84%) tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo dimostra l'importanza e la necessità dei modelli murini per gli studi oncologici. Nei modelli animali definiti "indotti", una malattia o un processo patologico sono generati sperimentalmente per ottenere una condizione che somiglia a quella che si verificherebbe nella specie bersaglio. Nell'ambito dei modelli indotti si collocano gli animali transgenici, nei quali viene inserito un gene della malattia che si vuole riprodurre, animali *knock-out* (KO), ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. Questi rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini con immunodeficienze gravi, derivati da ceppi con mutazioni genetiche che causano il blocco funzionale del sistema immunitario, in cui è possibile far attecchire diversi tipi di cellule umane senza rigetto, generando "modelli murini umanizzati". A questa categoria di modelli murini fanno parte topi nude, *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), NOD/SCIDIL2rg-/- (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/- . Il loro impiego consente la generazione di *xenograft*, cioè di topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici. I modelli *xenograft* possono inoltre essere ricostituiti con cellule staminali emopoietiche umane o popolazioni selezionate di cellule immuni, diventando uno strumento molto importante per lo studio delle interazioni cancro/ospite.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficienze gravi, 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 grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed 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 grado di immunodeficienza, e di 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 in un ambiente controllato in 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 per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche di molti ceppi presenti nello stabulario/laboratorio speciale EOMM, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a DC, in modelli vaccinali per HPV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-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 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/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 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (*Colorectal cancer*, CRC) (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 2013**

Nel corso del 2013, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 ko); d) topi con immunodeficienza severa (SCID, *nude* e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari e follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti nel modello chimerico di topi SCID

ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID) in collaborazione con *Cancer Bio-Immunotherapy Unit* Centro di Riferimento Oncologico IRCCS – *National Cancer Institute* di Aviano. In breve, topi SCID sono stati immunizzati con IFN-DC/Lisati di cellule di Linfoma Mantellare trattati con RA (9-cis-retinoic acid)+IFN. I risultati ottenuti hanno evidenziato una buona risposta cellulare verso il tumore.

- 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. Lo studio ha dimostrato che le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli *early endosomes* rallentando il processamento della stessa e aumentandone la capacità di presentazione stimolando una forte risposta T antigene-specifica. Lo stesso vaccino è in sperimentazione in modelli *xenograft* realizzati con cellule CaSKI;
- analisi del *crossstalk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con B16-F10. Questo studio ha dimostrato che IRF-8 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;
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB). Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 nella risposta immune indotta da Mtb e da BCG. Gli studi di infezione con Mtb e BCG sono stati condotti negli stabulari dell'Università Cattolica;
- analisi del ruolo di IFN- $\gamma$  nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu;
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1;
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di CRC, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma CMT-93 e MC38;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC;
- studio sull'efficacia terapeutica degli inibitori di pompe protoniche (*proton-pump inhibitors*, PPI) nella risposta antitumorale in topi C57BL/6 trapiantati con B16-F10.

## Attività programmata 2014

Per il 2014 è prevista la prosecuzione degli studi in corso descritti nel Resoconto attività 2013; in particolare verranno svolti i seguenti progetti:

- valutazione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID dell'efficacia di vaccini terapeutici contro diverse tipologie di neoplasie, inclusi linfoma indolenti a cellule B, basati sull'uso delle IFN-DC. Altre neoplasie considerate sono il carcinoma della cervice uterina, il melanoma e il mesotelioma;
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel cross-talk tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con cellule B16-F10 e CMT-93. Saranno valutati i meccanismi molecolari coinvolti nel *crossstalk* tra cellule tumorali/immuni e l'efficacia di terapie emergenti, quali ad esempio farmaci epigenetici e iFN. Verranno effettuate analisi *ex vivo* di campioni da animali, attraverso per mezzo di strategie e tecnologie avanzate, come il GEP, total-microRNA, metilazione delle CpGisland, mutazioni istoniche, dispositivi nanotecnologici di microfluidica. Verranno sviluppati nuovi modelli murini, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4, IRF-8/IRF-1-2KO-

B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4, che consentiranno un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi;

- allestimento di topi NOD/SCID IL2rg<sup>-/-</sup> (NSG) e/o MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg<sup>-/-</sup> xenograft di diverse patologie oncologiche, incluso melanoma e CRC, per la valutazione degli effetti terapeutici di terapie antineoplastiche. A questo fine, si prevede inoltre l'allestimento di modelli *xenograft* mediante l'utilizzo di cellule staminali tumorali. Questa parte di sperimentazione sarà svolta in collaborazione con Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma, Istituto Nazionale dei Tumori, Fondazione Pascale, Napoli, Dipartimento EOMM, ISS;
- studio dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16-F10 (Progetto AIRC 14297);
- studio del ruolo dell'IFN-I nell'immunosorveglianza tumorale con il modello murino 129-NeuT/IFNAR-I KO;
- sviluppo di nuovi modelli murini, inclusi topi IRF8KO/ApcMin<sup>+/+</sup>-DSS, /ret-tg (*oncogene ret-transgenici*) e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel CRC e nel melanoma, in collaborazione con *Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*.

In conclusione, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto sia via web che attraverso incontri/stages delle persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. Nel complesso, l'attività programmata nel triennio 2013-2015 porterà alla messa a punto e allo sviluppo di modelli murini di dimostrata rilevanza sanitaria e la maggiore fruibilità dello stabulario/laboratorio speciale EOMM da parte di utenti interni ed esterni ad ISS permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

## **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 assumono 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 2013**

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 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 (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.

Nel corso dell'ultimo anno è stato sviluppato un sito web nel quale sono concentrati i servizi che sono già in uso e quelli che verranno resi disponibili nel futuro come la possibilità di effettuare un upload dei dati per la biobanca virtuale, un'infrastruttura per la formazione a distanza e una per la costruzione rapida di questionari nonché la possibilità della ricerca di campioni e delle biobanche in base ad opportuni criteri di ricerca.

### **Attività programmata 2014**

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. 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.

È in fase di ultimazione il 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.

Nel corso dell'anno verrà messa a disposizione la funzione di *disaster recovery* per le biobanche afferenti al network che consentirà alle stesse di poter trasferire presso l'ISS i loro dati opportunamente crittografati.

Continua l'analisi delle caratteristiche del fascicolo sanitario elettronico (FSE) e del suo utilizzo con l'obiettivo di creare degli strumenti per l'estrazione delle informazioni necessarie a corredo del materiale biologico. Prosegue l'attività di collegare i dati delle biobanche con i dati dei registri di patologia, in particolare ai dati provenienti dai registri dei tumori.

## **Trial clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il Progetto implementa 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 KS e di 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 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 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, e è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumoralis indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumoralis 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 (IND), 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 IND 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" e è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli

plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni 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 IND in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. 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 in carcinoma della cervice uterina (CC) 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.

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 2013

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. È stato completato l'arruolamento 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. L'analisi preliminare della risposta clinica sarà effettuata quando tutti i pazienti avranno completato la fase di trattamento.

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, nostri recenti risultati *in vitro* indicano che gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP. Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare. 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. I risultati ottenuti con questo modello indicano che

gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

Allo scopo di valutare l'attività degli HIV-PI in donne affette da CIN, in parallelo agli studi preclinici, sono stati effettuati studi epidemiologici propedeutici alla definizione del disegno di uno studio clinico volti a determinare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la regressione spontanea del CIN in Lombardia e Emilia Romagna. 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) afferenti al distretto sanitario di Imola, con un follow-up di almeno tre anni. Questi studi indicano che lesioni CIN1 esprimono elevati livelli di p16INK4a hanno un rischio di progressione significativamente aumentato e una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16INK4a rappresenti un *marker* utile per definire la popolazione target dello studio.

### Attività programmata 2014

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia. In particolare nel corso 2014 si prevede di concludere il trattamento dei pazienti arruolati mentre la fase di monitoraggio *post-terapia* si chiuderà nel corso del 2015.

I risultati ottenuti dagli studi preclinici ed epidemiologici condotti nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN è un modello utilizzabile per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. In attesa di reperire fondi sufficienti per la conduzione della sperimentazione clinica, si proseguirà con la preparazione della documentazione necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. I dati ottenuti indicano che è necessaria una dimensione campionaria di 140 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 degli HIV-PI clinico sulla regressione delle lesioni CIN1.

Proseguiranno inoltre studi *in vitro* per studiare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in colture primarie e organo tipiche di cellule endoteliali od ottenute da lesioni CIN, e in linee cellulari da CC.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto "Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane" (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con

una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto “Mattone-Outcome”, coordinato dall’ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattone-Outcome e 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 “Mattone-Outcome-BYPASS”, iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 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 Mattone, 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.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell’SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/1999). In quest’ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l’attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e 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 osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *Observational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic stenosis Treatment* – OBSERVANT).

Questo tipo di attività si è ulteriormente espanso ad uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (FOP) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi stroke criptogenetico.

### **Resoconto attività 2013**

Sono state completate tutte le attività dello studio OBSERVANT, condotta l’analisi finale dei dati, e organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti. Il sito OBSERVANT è stato aggiornato con la pubblicazione dei risultati finali. Sono stati pubblicati tre lavori scientifici sull’argomento e ulteriori 7 lavori sono in fase di elaborazione

Sono proseguite le attività di raccolta ed elaborazione dati previste dalla ricerca finalizzata “TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients”. Sono state impostate le attività di monitoraggio clinico.

Sono proseguite le attività di supporto al progetto “Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement” coordinato dalla Regione Emilia-Romagna.

Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.

Sono state avviate le prime attività necessarie alla realizzazione di un nuovo studio sul trattamento del FOP e di un nuovo studio sulla gestione dei pazienti nel post-infarto.

### **Attività programmata 2014**

- Prosecuzione dello studio OBSERVANT: verrà aggiornato il follow-up dei pazienti a 6 mesi e 1 anno dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Verranno completati i 7 lavori scientifici in corso e proposti ulteriori lavori sull'argomento considerando FU a lungo termine.
- Verranno realizzate le attività di monitoraggio clinico e completate tutte le attività previste dalla ricerca finalizzata “*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*”
- Verranno ulteriormente implementate le attività di supporto al progetto “Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement” coordinato dalla Regione E. Romagna.
- Verranno completate e pubblicate le analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Verrà ufficialmente avviato lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) con l'arruolamento di 40 neurocardiologie Italiane e raccolta di dati *ad hoc* in pazienti sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del FOP.

## **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 una delle principali priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. In accordo con le indicazioni e gli obiettivi della Regione Europea della WHO, il 23 marzo 2011 è stato approvato, come Intesa Stato-Regioni, il nuovo Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc) 2010-2015, che 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 (RC) 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 dodicesimo 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 2013**

Per rafforzare la sorveglianza del morbillo e della rosolia, nel corso del 2013 è stato istituito un sistema di sorveglianza integrata per il morbillo e per la rosolia ed è stata predisposta dal CNESPS una piattaforma web per l'inserimento dei dati online da parte delle Regioni/P.P.A.A o ASL. Dal 2007 al 2012 era attiva la sorveglianza speciale del morbillo ma era necessario rafforzare ulteriormente la sorveglianza di questa malattia e migliorare anche la sorveglianza della rosolia postnatale, per la quale erano disponibili informazioni limitate. Inoltre, visto che morbillo e rosolia colpiscono le stesse fasce di età e hanno una sintomatologia simile, non è sempre possibile distinguere clinicamente le due malattie. Pertanto, per migliorare la sensibilità e specificità della sorveglianza, il nuovo sistema ha introdotto la ricerca della conferma di laboratorio per rosolia nei casi di sospetto morbillo risultati negativi ai test di conferma e, viceversa, la ricerca della conferma di laboratorio per morbillo nei casi di sospetta rosolia risultati negativi.

Al 31 dicembre 2013 tutte le Regioni e P.P.A.A., ad eccezione della Campania e del Lazio, avevano inserito i dati nella piattaforma web della sorveglianza integrata. Una regione estrae i dati dal proprio sistema informatizzato e li invia all'ISS secondo uno specifico tracciato record.

Dal 01 gennaio 2013 al 31 dicembre 2013, sono stati segnalati 2.211 casi di morbillo (incidenza 3,7 casi/100.000 abitanti), di cui il 53,2% confermati in laboratorio e 26 casi di rosolia (0,04/100.000), di cui 6 confermati in laboratorio.

L'RC e la rosolia in gravidanza sono malattie notificabili in classe III. Nel 2013 è stata pubblicata una nuova circolare sulla sorveglianza della RC e della rosolia in gravidanza che aggiorna quella del 2005. Gli aspetti più rilevanti della nuova circolare sono: a) l'adozione delle nuove definizioni di caso (CE nel 2012) con l'aggiornamento delle schede di notifica b) i casi riguardanti gestanti che hanno soltanto una positività delle IgM rosolia-specifiche ma che sono asintomatiche e che non hanno un collegamento epidemiologico con un caso confermato di rosolia, non vanno notificati; c) l'introduzione di procedure per il follow-up dei casi sospetti di RC e dell'esito delle gravidanze delle donne che hanno contratto l'infezione durante la gestazione.

Per quanto riguarda l'RC, nell'anno 2013 non sono stati segnalati casi. È stato segnalato un caso di rosolia in gravidanza.

In occasione della Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013, è stato organizzato dal CNESPS un convegno dal titolo "Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013. Il punto sull'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la vaccinazione HPV e l'accesso alle vaccinazioni nelle popolazioni migranti", che si è tenuto a Roma nei giorni 16-17 aprile 2013.

### **Attività programmata 2014**

I dati esposti indicano che il morbillo ha ancora un impatto di salute elevato in Italia e sebbene non sono stati registrati casi di rosolia congenita nel 2013, l'incidenza nell'anno

precedente (anno epidemico per la rosolia), è stata pari a 3,0 casi /100.000 nati vivi. Le CV per MPR non sono ottimali (90% a livello nazionale) e i dati di incidenza indicano che sono presenti sacche di persone suscettibili al morbillo soprattutto i tra gli adolescenti e i giovani adulti. Per quanto riguarda la rosolia congenita, invece, i dati indicano che sono molte le occasioni perse per lo screening pre-concezionale e per la vaccinazione delle donne in età fertile e delle partorienti suscettibili. Nel 2014, è prioritario continuare a rafforzare la sorveglianza del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita. In particolare, è necessario migliorare la completezza e qualità dei dati raccolti attraverso la piattaforma web della sorveglianza integrata e dei dati sulla rosolia in gravidanza e rosolia congenita. Questo richiederà una intensa attività di controllo della qualità e di interazione con i referenti regionali e locali della sorveglianza. Per rafforzare la sorveglianza è importante migliorare anche la diffusione delle informazioni a tutte le persone coinvolte. Pertanto da febbraio 2014 verrà preparato un bollettino mensile che riporterà i dati nazionali della Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia, raccolti dal Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive (CNESPS) con il contributo del Reparto di Malattie Virali e Vaccini Attenuati (MIPI) dell'ISS.

Per quanto riguarda le altre strategie del PNEMoRc, il CNESPS continuerà a coordinare il monitoraggio del PNEMoRc 2010-2015 e le attività della Task Force formatasi nel 2012. Alcune della attività previste sono: 1) Collaborare con il Comitato Nazionale di Verifica per la preparazione dello "Status Report" richiesto dall'ECDC. 2) Adeguare gli indicatori contenuti nel PNEMoRc 2010-2015 con quelli del documento "*Eliminating Measles and Rubella-Framework for the Verification Process in the WHO European Region*", per la verifica dell'eliminazione del morbillo e della rosolia 3) Promuovere la chiamata attiva delle persone suscettibili alla vaccinazione MPR attraverso la preparazione di un protocollo operativo da condividere con tutte le regioni.

## Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

### *Motivazione istituzionale*

Il progetto risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANCO) circa lo sviluppo di un approccio innovativo alla valutazione del rischio degli Interferenti Endocrini (IE), uno dei settori di punta per l'avanzamento e l'aggiornamento della valutazione del rischio tossicologico.

In particolare, a livello OECD è prioritario individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA è prioritario elaborare criteri per l'identificazione di IE e applicare tali criteri alle sostanze prioritarie, nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, quali l'effetto *cocktail* di esposizioni combinate.

A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (<http://www.iss.it/inte>). Il documento individua priorità e obiettivi per una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La capacità di contaminazione delle filiere alimentari è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e il fatto che diversi gruppi di pesticidi e di sostanze utilizzate come additivi in alimenti o mangimi o materiali a contatto con alimenti possono essere considerati IE. Pertanto, la prevenzione della esposizione alimentare, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

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 nonché, soprattutto, di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio.

### **Resoconto attività 2013**

Nel 2013 l'attività si è focalizzata sulla creazione di circuiti virtuosi fra incremento della conoscenza e agenzie internazionali ed europee.

OECD: presentazione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell'Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo (Juvenile Toxicity Test); collaborazione alla identificazione del programming metabolico come nuovo obiettivo per le strategie di saggio sugli IE.

ECHA/REACH/Commissione Europea: sostegno alla proposta francese per una classificazione più severa del bisfenolo A per gli effetti sulla fertilità in collaborazione con il Ministero della Salute e il CSC dell'ISS; presentazione in sede di Commissione Europea (DG Environment) del Decalogo sugli IE elaborato da ISS e Ministero dell'Ambiente; lancio del progetto LIFE EDESIA ([www.iss.it/life](http://www.iss.it/life)) coordinato da ISS per la sostituzione di IE largamente presenti in prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia *in silico/in vitro*.

EFSA: il PPR ha prodotto due importanti documenti scientifici a supporto della valutazione del rischio delle esposizioni a residui multipli di pesticidi, in cui, prendendo le mosse dagli

effetti neurotossici-neuroendocrini e sulla tiroide, si presenta il modello dell'effetto additivo fra sostanze con analoghi bersagli ed effetti (anche se con meccanismi biochimici diversi) come il modello più scientificamente accurato e cautelativo.

Il *Panel FEEDAP* ha propugnato una riduzione dei livelli di supplementazione con iodio nei mangimi per animali produttori di latte e uova, per proteggere il consumatore (ed in particolare il bambino piccolo) da un'assunzione eccessiva che potrebbe mettere a repentaglio la funzione tiroidea.

L'attività di ricerca si è incentrata sul sostegno all'analisi del rischio. La valutazione dei risultati del progetto di biomonitoraggio degli IE PREVIENI ([www.iss.it/prvn](http://www.iss.it/prvn)) ha portato ad identificare l'esposizione al bisfenolo A come un possibile problema per la fertilità femminile. Sono stati perfezionati lo studio degli effetti a lungo termine sullo sviluppo di pesticidi tireostatici e l'applicazione del test sullo sviluppo infantile agli IE che bioaccumulano nei prodotti ittici e ai composti ad azione farmacologica.

## **Attività programmata 2014**

In linea con le raccomandazioni del documento elaborato dal "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" costituito presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV, 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 per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- valorizzare sinora aspetti insufficientemente considerati, quali:
  - la valutazione di sostanze bioattive e nutrienti (es. supplementi per mangimi o alimentazione umana basati su elementi in traccia) come possibili IE per determinate fasce di popolazione nell'ambito di una valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare;
  - la valutazione dei possibili effetti IE di sostanze emergenti in sicurezza alimentare, quali i nanomateriali;
  - il contributo alla cooperazione internazionale con la messa a punto di modelli trasferibili ai Paesi in via di sviluppo, ove la situazione ambientale può essere nettamente più compromessa che in Europa;
  - la interazione con il mondo clinico, in particolare per la messa a punto di biomarker e il loro utilizzo in studi di popolazione, nonché per la formazione e per la comunicazione del rischio.

L'obiettivo strategico continua ad essere il trasferimento di nuove conoscenze verso l'aggiornamento e il potenziamento delle attività di analisi del rischio in termini di strategie di saggio più affidabili, regolamentazione aggiornata in campo chimico e alimentare, capacità di intervento delle strutture dell'SSN per la tutela della salute.



**PARTE 4**  
**Elenco delle pubblicazioni**



## ARTICOLI DI RIVISTA

- Abballe A, Barbieri PG, di Domenico A, Garattini S, Iacovella N, Ingelido AM, Marra V, Miniero R, Valentini S, De Felip E. Occupational exposure to PCDDs, PCDFs, and PCBs of metallurgical workers in some industrial plants of the Brescia area, northern Italy. *Chemosphere* 2013;90(1):49-56.
- Accardi L, Paolini F, Mandarino A, Percario ZA, Di Bonito P, Di Carlo V, Affabris E, Giorgi C, Amici C, Venuti A. *In vivo* antitumor effect of an intracellular single-chain antibody fragment against the E7 oncoprotein of human papillomavirus 16. *International journal of cancer* 2013; Epub 2013 Nov 26: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28604>.
- Accogli M, Fortini D, Giufrè M, Graziani C, Dolejska M, Carattoli A, Cerquetti M. Inc11 plasmids associated with the spread of CMY-2, CTX-M-1 and SHV-12 in *Escherichia coli* of animal and human origin. *Clinical microbiology and infection* 2013;19(5):E238-240.
- Addamiano S, Lagorio S. Rischi cem e mobile, la comunicazione che serve. *Ecoscienza* 2013;4:68-69.
- Adone R, Pasquali P. Epidemiosurveillance of brucellosis. *Revue scientifique et technique de l'Office International des Epizooties* 2013;32(1):199-205.
- Adriani W, Romani C, Manciooco A, Vitale A, Laviola G. Individual differences in choice (in)flexibility but not impulsivity in the common marmoset: an automated, operant-behavior choice task. *Behavioural brain research* 2013;256C:554-563.
- Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Azimuthal distributions of charged hadrons, pions, and kaons produced in deep-inelastic scattering off unpolarized protons and deuterons. *Physical review D* 2013;87(1):012010/1-22.
- Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Multiplicities of charged pions and kaons from semi-inclusive deep-inelastic scattering by the proton and the deuteron. *Physical review D* 2013;87(7):074029/1-14.
- Albanese E, Lombardo FL, Prince MJ, Stewart R. Dementia and lower blood pressure in Latin America, India and China: a 10/66 cross-cohort study. *Neurology* 2013;81(3):228-235.
- Alcover MM, Ballart C, Serra T, Castells X, Scalone A, Castillejo S, Riera C, Tebar S, Gramiccia M, Portús M, Gállego M. Temporal trends in canine leishmaniosis in the Balearic Islands (Spain): a veterinary questionnaire: prospective canine leishmaniosis survey and entomological studies conducted on the Island of Minorca, 20 years after first data were obtained. *Acta tropica* 2013;128(3):642-651.
- Alleva E, Napolitani F. A busy time for science editors [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):1.
- Allione A, Porcedda P, Russo A, Ricceri F, Simonelli V, Minoprio A, Guarrera S, Pardini B, Mazzei F, Dogliotti E, Giachino C, Matullo G. Effect of blood storage conditions on DNA repair capacity measurements in peripheral blood mononuclear cells. *Mutation research-fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 2013;749(1-2):73-79.
- Alloni D, Campa A, Friedland W, Mariotti L, Ottolenghi A. Integration of Monte Carlo simulations with PFGE experimental data yields constant RBE of 2.3 for DNA double-strand break induction by nitrogen ions between 125 and 225 keV/μm LET. *Radiation research* 2013;179(6):690-697.
- Aloe L, Alleva E, Calissano P, Frontali N, Pocchiari M. L'Istituto Superiore di Sanità ricorda Rita Levi Montalcini. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(1):9-10.
- Altabella L, Ceci C, Macri S, Canese R, Laviola G. Environmental stimulation during development modulates individual behavioural and neurochemical responses to cannabinoid agonists in mice: a 1H MRS study [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2013;21:3866.
- Altabella L, Zoratto F, De Pasquale F, Laviola G, Adriani W, Canese R. Brain development during adolescence: metabolic, anatomical and functional characterisation in rats [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2013;21:3868.
- Altavilla D, Mecchio A, Antoci R, Menniti Ippolito F, Arrigo T, Cutroneo P, Caputi AP. Adverse drug reactions to vaccines in a pediatric emergency department [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):905.

- Amendola A, Butera A, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. NoD2 deficiency is associated with an increased mucosal immunoregulatory response to commensal microorganisms. *Mucosal immunology* 2013;Epub 2013 Aug 21:<http://dx.doi.org/10.1038/mi.2013.58>.
- Ammoscato F, Scirocco A, Altomare A, Matarrese P, Petitta C, Ascione B, Caronna R, Guarino M, Marignani M, Cicala M, Chirletti P, Malorni W, Severi C. Lactobacillus rhamnosus protects human colonic muscle from pathogen lipopolysaccharide-induced damage. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2013;
- Amodio E, Bella A, Nicoletti G, Stefani S, Vitale F. Sorveglianza attiva delle patologie pneumococciche invasive dell'età pediatrica: l'esperienza della Regione Sicilia nel triennio 2009-2011. *Igiene e sanità pubblica* 2013;69(1):79-90.
- Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, Musaelyan K, Zunszain PA, Milanesi E, Rybka J, Berry A, Cirulli F, Thuret S, Price J, Riva MA, Gennarelli M, Pariante CM. Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(5):872-883.
- Ancarani AO, Londi I, Borro P, Patussi V, Scafato E, Testino G. Role of brief intervention for prenatal alcohol consumption conducted by nonmedical professionals [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A4.
- Andrissi L, Mottini G, Sebastiani V, Boldrini L, Giuliani A. Dietary habits and growth: an urban/rural comparison in the Andean region of Apurimac, Peru. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):340-346.
- Angelini DF, Serafini B, Piras E, Severa M, Coccia EM, Rosicarelli B, Ruggieri S, Gasperini C, Buttari F, Centonze D, Mechelli R, Salvetti M, Borsellino G, Aloisi F, Battistini L. Increased CD8+T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS pathogens* 2013;9(4):e1003220.
- Anniballi F, Auricchio B, Woudstra C, Fach P, Fiore A, Skarin H, Bano L, Segerman B, Knuttson R, De Medici D. Multiplex real-time PCR for the detection and typing Clostridium botulinum group III organisms and their mosaic variants. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):207-214.
- Anniballi F, Fiore A, Löfström C, Skarin H, Auricchio B, Woudstra C, Bano L, Segerman B, Koene M, Båverud V, Hansen T, Fach P, Tevell Åberg A, Hedeland M, Olsson Engvall E, De Medici D. Management of animal botulism outbreaks: from clinical suspicion to practical countermeasures to prevent or minimize outbreaks. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):191-199.
- Antignani S, Carelli V, Cordedda C, Zonno F, Ampollini M, Carpentieri C, Venoso G, Bochicchio F. An affordable proxy of representative national survey on radon concentration in dwellings: design, organisation and preliminary evaluation of representativeness. *Radiation measurements* 2013;50:136-140.
- Antoniou M, Gramiccia M, Molina R, Dvorak V, Volf P. The role of indigenous phlebotomine sandflies and mammals in the spreading of leishmaniasis agents in the Mediterranean region. *Eurosurveillance* 2013;18(30):20540.
- Aprili G, Bosi A, Lombardini L, Pupella S, Vassanelli A, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Working Party, Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Recommendations for managing the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. *Blood transfusion* 2013;11(2):296-304.
- Arcieri R, Molinari AC, Farace S, Mazza G, Garnerio A, Calizzani G, Giordano P, Oliovecchio E, Mantovani L, Manzoli L, Giangrande P. Present and future challenges in the treatment of haemophilia: the patient's perspective. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s82-s85.
- Armiento G, Inglessis M, Mazziotti Tagliani S, Montereali MR, Nardi E, Palleschi S, Piga L, Sacco F, Silvestroni L, Gianfagna A. A comprehensive approach to the investigation of atmospheric particulate PM<sub>2,5</sub>: preliminary results. *Periodico di mineralogia* 2013;82(1):199-216.
- Armignacco O, Ferri F, Gómez-Morales MA, Caterini L, Pozio E. Cryptic and asymptomatic Opisthorchis felinus infections. *American journal of tropical medicine and hygiene* 2013;88(2):364-366.
- Armisi L, Corona A, Abundo P, Colangelo S, Lazzaro A, Iezzi L, Piccolo I, Medaglia CM, Sbrenni S, Croci S, Di Lorenzo N, Gaspari AL, Rosato N. Revisione dei processi chirurgici con l'approccio del Lean Thinking e progettazione di un dispositivo di supporto alla gestione delle garze laparotomiche. *Organizzazione sanitaria* 2013;(2-3):31-36.
- Arslan F, Smeets MB, Buttari B, Profumo E, Riganò R, Akeroyd L, Kara E, Timmers L, Sluijter JP, van Middelaar B, den Ouden K, Pasterkamp G, Lim SK, de Kleijn DPV. Lack of haptoglobin results in unbalanced

- VEGF $\alpha$ /angiopoietin-1 expression, intramural hemorrhage and impaired wound healing after myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2013;56:116-128.
- Auricchio B, Anniballi F, Fiore A, Skiby JE, De Medici D. Evaluation of DNA extraction methods suitable for PCR-based detection and genotyping of *Clostridium botulinum*. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):200-206.
- Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Bovis F, Maggi S, Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Scafato E, Inzitari D, ILSA Working Group. Vascular factors predict polyneuropathy in a non-diabetic elderly population. *Neurological sciences* 2013;34(6):955-962.
- Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Vanacore N. A case-control study on excessive daytime sleepiness in chronic migraine. *Sleep medicine* 2013;14(3):278-281.
- Barbina D, Mazzaccara A, Guerrero D, Ruffini M, Allegri E, Bozzano C, Carbone L, Romano E. La costruzione di corsi e-learning in management sanitario in un ambiente collaborativo [abstract]. *Italian journal of medicine* 2013;7(2 Suppl):61.
- Barboni B, Mangano C, Valbonetti L, Marruchella G, Berardinelli P, Martelli A, Muttini A, Mauro A, Bedini R, Turriani M, Pecci R, Nardinocchi D, Zizzari VL, Tetè S, Piattelli A, Mattioli M. Synthetic bone substitute engineered with amniotic epithelial cells enhances bone regeneration after maxillary sinus augmentation. *PLoS One* 2013;8(5):e63256.
- Barletta B, Rossi G, Schiavi E, Butteroni C, Corinti S, Boirivant M, Di Felice G. Probiotic VSL#3-induced TGF- $\beta$  ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa. *Molecular nutrition & food research* 2013;57:2233-2244.
- Baroncelli S, Galluzzo MC, Andreotti M, Pirillo MF, Fragola V, Weimer LE, Giuliano M, Vella S, Palmisano L. HIV-1 coreceptor switch during 2 years of structured treatment interruptions. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2013;32(12):1565-1570.
- Barrat A, Cattuto C, Colizza V, Gesualdo F, Isella L, Pandolfi E, Pinton J, Ravà L, Rizzo C, Romano MT, Stehlé J, Tozzi AE, Van den Broeck W. Empirical temporal networks of face-to-face human interactions. *European physical journal. Special topics* 2013;222(6):1295-1309.
- Basile E, Bellini V, Capogni M, Colilli S, Cisbani E, Diefenbach J, De Leo R, De Persio F, Frullani S, Giuliani F, Lucentini M, Meddi F, Minutoli S, Musico P, Noto F, De Oliveira R, Perrino R, Santavenere F, Urciuoli GM. Production status of the JLAB Hall-A GEM and Si  $\mu$ strip Tracker. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2013;719:429-431.
- Bathia P, Aureli F, D'Amato M, Prakash R, Cameotra SS, Nagaraja TP, Cubadda F. Selenium bioaccessibility and speciation in biofortified *Pleurotus* mushrooms grown on selenium-rich agricultural residues. *Food chemistry* 2013;140(1-2):225-230.
- Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Preliminary study of kaonic deuterium X-rays by the SIDDHARTA experiment at DAFNE. *Nuclear physics A* 2013;907(100):69-77.
- Bedini R, Meleo D, Pecci R, Meli P, Brocco M, Capelli M. Convegno FORM 2013. 1° Convegno nazionale del Forum on Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel SSN: una speranza per il futuro. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(12):14-16.
- Beekman M, Blanché H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, et al, Stazi MA, GEHA Consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: genetics of healthy ageing study. *Aging cell* 2013;12(2):184-193.
- Benedetti M, Fazzo L, Buzzoni C, Comba P, Magnani C, Fusco M. Incidence of soft tissue sarcomas in an Italian area affected by illegal waste dumping sites. *Archives of environmental & occupational health* 2013;Epub 2013 Nov 12:<http://dx.doi.org/10.1080/19338244.2013.845135>.
- Benedetti M, Manno V, Minerba A, Soggiu ME, Bassola M, De Santis M, Mincuzzi A, Morabito M, Orlandini S, Panocchia N, Conti S, Comba P. Studio della distribuzione geografica delle nefropatie nell'area di Taranto: obiettivi e metodologia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(9):3-6.
- Benemei S, Gallo E, Giocaliere E, Bartolucci G, Menniti Ippolito F, Firenzuoli F, Mugelli A, Vannacci A. It's time for new rules on vitamin D food supplements [letter]. *British journal of clinical pharmacology* 2013;76(5):825-826.
- Beninati S, Facchiano F, Piacentini M. Transglutaminases: future perspectives. *Amino acids* 2013;44(1):1-9.

- Benincori T, Bonometti V, Cirilli R, Mussini PR, Marchesi A, Pierini M, Pilati T, Rizzo S, Sannicolò F. Steric and electronic effects on the configurational stability of residual chiral phosphorus-centered three-bladed propellers: tris-aryl phosphane oxides. *Chemistry* 2013;19(1):165-181.
- Bennardello F, Gandini G, Bonini R, D'Agosta A, Garozzo G, Pupella S. I criteri di selezione del donatore [proceedings]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s12-s15.
- Berardi A, Lugli L, Rossi C, Guidotti I, Lanari M, Creti R, Perrone E, Biasini A, Sandri F, Volta A, China M, Sabatini L, Baldassarri L, Vagnarelli F, Ferrari F, GBS Prevention Working Group, Emilia Romagna. Impact of perinatal practices for early-onset group B streptococcal disease prevention. *Pediatric infectious disease journal* 2013;32(7):e265-e271.
- Berardi A, Rossi C, Creti R, China M, Gherardi G, Venturelli C, Rumpianesi F, Ferrari F. Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. *Journal of pediatrics* 2013;163(4):1099-1104.e1.
- Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, Memo L, Pedna MF, Venturelli C, Perrone E, Ciccio M, Tridapalli E, Piepoli M, Contiero R, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013;131(2):e361-e368.
- Bernardini C, Censi F, Lattanzi W, Barba M, Calcagnini G, Giuliani A, Tasca G, Sabatelli M, Ricci E, Michetti F. Mitochondrial network genes in the skeletal muscle of amyotrophic lateral sclerosis patients. *PLoS One* 2013;8(2):e57739.
- Bernardini C, Censi F, Lattanzi W, Calcagnini G, Giuliani A. Gene regulation networks in early phase of Duchenne Muscular Dystrophy. *IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* 2013;10(2):393-400.
- Bernardo A, De Simone R, De Nuccio C, Visentin S, Minghetti L. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  promotes oligodendrocyte differentiation through mechanisms involving mitochondria and oscillatory  $Ca^{2+}$  waves. *Biological chemistry* 2013;394(12):1607-1614.
- Berry A, Borgi M, Francia N, Alleva E, Cirulli F. Use of assistance and therapy dogs for children with autism spectrum disorders: a critical review of the current evidence. *Journal of alternative and complementary medicine* 2013;19(2):73-80.
- Berry A, Cirulli F. The p66Shc gene paves the way for healthspan: evolutionary and mechanistic perspectives. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2013;37(5):790-802.
- Berry A, Vacirca D, Capoccia S, Bellisario V, Malorni W, Ortona E, Cirulli F. Anti-ATP synthase autoantibodies induce neuronal death by apoptosis and impair cognitive performance in C57BL/6 mice. *Journal of Alzheimer's disease* 2013;33(2):317-321.
- Bertagnolio S, Perno CF, Vella S, Pillay D. The impact of HIV drug resistance on the selection of first- and second-line ART in resource-limited settings. *Journal of infectious diseases* 2013;207(2 Suppl):S45-S48.
- Bertini A, De Bernardis F, Hensgens LAM, Sandini S, Senesi S, Tavanti A. Comparison of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* adhesive properties and pathogenicity. *International journal of medical microbiology* 2013;303(2):98-103.
- Bertoletti E, Michelini G, Moruzzi S, Ferrer G, Ferini-Strambi L, Stazi MA, Ogliari A, Battaglia M. A general population twin study of conduct problems and the auditory P300 waveform. *Journal of abnormal child psychology* 2013;Epub 2013 Dec 15:<http://dx.doi.org/10.1007/s10802-013-9836-7>.
- Biazzo M, Cioncada R, Fiaschi L, Tedde V, Spigaglia P, Mastrantonio P, Pizza M, Barocchi MA, Scarselli M, Galeotti CL. Diversity of *cwp* loci in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Journal of medical microbiology* 2013;62(Pt 9):1444-1452.
- Bilucaglia L, Aliberti S, Viganò EF, Pantosti A, Monaco M, Ciervo A, Mancini F, Faverio P, Pesci A. A 61-year-old female with chronic cough and purulent sputum [letter]. *European respiratory journal* 2013;41(2):472-474.
- Binkin N, Spinelli A, Baglio G, Lamberti A. What is common becomes normal: the effect of obesity prevalence on maternal perception. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases* 2013;23(5):410-416.
- Biscaglia L, Contoli B, Perra A, Brandimarte A, Iacovacci S, Antoniotti MC, Baldi A, Bianco E, Carrozzi G, Chiti L, Cristofori M, De Luca A, Di Fiandra T, Penna L, Ferrelli R, Salmaso S, Coordinatori locali della Regione Lazio. Salute e invecchiamento attivo in Italia e nel Lazio secondo il sistema di sorveglianza "Passi d'Argento". *Sistema salute* 2013;57(4):433-439.

- Bocca B, Forte G, Pino A, Alimonti A. Heavy metals in powder-based cosmetics quantified by ICP-MS: an approach for estimating measurement uncertainty. *Analytical methods* 2013;5(2):402-408.
- Bochicchio F, Antignani S, Venoso G, Forastiere F. Quantitative evaluation of the lung cancer deaths attributable to residential radon: a simple method and results for all the 21 Italian Regions. *Radiation measurements* 2013;50:121-126.
- Bochicchio F, Zunic ZS, Carpentieri C, Antignani S, Venoso G, Carelli V, Cordedda C, Veselinovic N, Tollefsen T, Bossew P. Radon in indoor air of primary schools: a systematic survey to evaluate factors affecting radon concentration levels and their variability. *Indoor air* 2013;Epub 2013 Oct 10:<http://dx.doi.org/10.1111/ina.12073>.
- Bonadonna L, Briancesco R, La Rosa G, Semproni M. Cosmetici e tatuaggi: controlli microbiologici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(4):3-6.
- Bonadonna L, Briancesco R, Paradiso R, Semproni M. Validità dei metodi utilizzati per la determinazione di enterococchi intestinali in acque naturali e sottoposte a clorazione. *Biologia ambientale* 2013;27(2):15-20.
- Bonciani M, Barbina D, Guerrera D, Mazzaccara A. Problem based learning nella formazione a distanza in ambito sanitario. *TD Tecnologie didattiche* 2013;21(3):145-152.
- Bonciani M, Spinelli A. Convegno La prevenzione delle IVG tra le donne straniere: risultati, prospettive, alleanze. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 dicembre 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5):11-12.
- Bongiorno G, Pappaccone R, Foglia Manzillo V, Oliva G, Cuisinier A, Gradoni L. Vaccination with LiESP/QA-21 (CaniLeish®) reduces the intensity of infection in *Phlebotomus perniciosus* fed on *Leishmania infantum* infected dogs—a preliminary xenodiagnosis study. *Veterinary parasitology* 2013;197(3-4):691-695.
- Bonnin RA, Nordmann P, Carattoli A, Poirel L. Comparative genomic of IncL/M-type plasmids: evolution by acquisition of resistance genes and insertion sequences. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(1):674-676.
- Bonura A, Corinti S, Schiavi E, Giacomazza D, Gianguzza F, Di Felice G, Colombo P. The major allergen of the *Parietaria* pollen contains an LPS-binding region with immuno-modulatory activity. *Allergy* 2013;68(3):297-303.
- Borgi M, Cirulli F. Children's preferences for infantile features in dogs and cats. *Human-animal interaction bulletin (HAIB)* 2013;1(2):1-15.
- Bortolin E, Boniglia C, Gargiulo R, Nuccetelli C, Fattibene P. Cigarettes as fortuitous dosimeters in case of radiological emergency [abstract]. Challenge. *CBRN Medical Defense International* 2013;Apr(Special edition):41-42.
- Bosch J, Luchini A, Pichini S, Tamburro D, Fredolini C, Liotta LA, Petricoin E, Pacifici R, Facchiano F, Segura J, Garaci E, Gutiérrez-Gallego R. Analysis of urinary human growth hormone (hGH) using hydrogel nanoparticles and isoform differential immunoassays after short recombinant hGH treatment: preliminary results. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2013;85:194-197.
- Bossew P, Zunic ZS, Stojanovska ZA, Tollefsen T, Carpentieri C, Veselinovic N, Komatina S, Vaupotic J, Simovic RD, Antignani S, Bochicchio F. Geographical distribution of the annual mean radon concentrations in primary schools of Southern Serbia - application of geostatistical methods. *Journal of environmental radioactivity* 2013;127:141-148.
- Bottoni P, Óvári MS, Záray G, Caroli S. Characteristics of spring waters in Budapest: a short review. *Microchemical journal* 2013;110:770-774.
- Bozzuto G, Colone M, Toccaceli L, Diociaiuti M, Stringaro A, Molinari A. Contributo degli studi biofisici e ultrastrutturali nella ricerca sugli oli essenziali: studio sul meccanismo di azione del TTO [abstract]. *Natural I* 2013;13(127):44.
- Bracci L, Capone I, Moschella F, Proietti E, Belardelli F. Exploiting dendritic cells in the development of cancer vaccines. *Expert review of vaccines* 2013;12(10):1-16.
- Brambilla G, Abete MC, Binato G, Chiaravalle E, Cossu M, Dellatte E, Miniero R, Orletti R, Piras P, Roncarati A, Ubaldi A, Chessa G. Mercury occurrence in Italian seafood from the Mediterranean sea and possible intake scenarios of the Italian coastal population. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2013;65(2):269-277.
- Brambilla G, De Felip E. La valutazione dell'esposizione umana a sostanze perfluoroalchiliche in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(3):6-9.

- Brambilla G, De Filippis SP, Esposito V, Settimo G. Dioxin like compounds bulk deposition on corn (*Zea mais*) and alfa alfa (*Medicago sativa*): modelled levels on derived silage and hay and their relevance for dairy production. *CLEAN-Soil Air Water* 2013;41(2):113-118.
- Brambilla P, Fagnani C, Cecchetto F, Medda E, Bellani M, Salemi M, Picardi A, Stazi MA. Genetic and environmental bases of the interplay between magical ideation and personality. *Psychiatry research* 2013;Epub 2013 Dec 2:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.11.021>.
- Branchi I, Curley JP, D'Andrea I, Cirulli F, Champagne FA, Alleva E. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(4):522-532.
- Branchi I, Santarelli S, Capoccia S, Poggini S, D'Andrea I, Cirulli F, Alleva E. Antidepressant treatment outcome depends on the quality of the living environment: a pre-clinical investigation in mice. *PLoS One* 2013;8(4):e62226.
- Branchi I, Santarelli S, D'Andrea I, Alleva E. Not all stressors are equal: early social enrichment favors resilience to social but not physical stress in male mice. *Hormones and behavior* 2013;63(3):503-509.
- Bravo E, Cambon-Thomsen A, De Castro P, Mabile L, Napolitani F, Napolitano M, Rossi AM. Citation of bioresources in journal articles: moving towards standards. *European science editing* 2013;39(2):36-38.
- Bravo E, Napolitano M, Santoro F, Belardelli F, Federici A. The Italian hub of population biobanks as a potential tool for improving public health stewardship. *Biopreservation and biobanking* 2013;11(3):173-175.
- Brera C, Bertazzoni V, Debegnach F, Gregori E, Prantera E, De Santis B. Exposure assessment for Italian population groups to deoxynivalenol deriving from pasta consumption. *Toxins* 2013;5(12):2293-2309.
- Brera C, Onori R, De Giacomo M. Strategie di controllo aziendale nella filiera cerealicola. *Molini magazine* 2013;2(6):28-47.
- Brera C, Pannunzi E, Guarino C, Debegnach F, Gregori E, De Santis B. Ochratoxin A determination in cured ham by high performance liquid chromatography fluorescence detection and ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: a comparative study. *Journal of liquid chromatography and related technologies* 2013;Epub 2013 Nov 14:<http://dx.doi.org/10.1080/10826076.2013.825859>.
- Brera C, Peduto A, Debegnach F, Pannunzi E, Prantera E, Gregori E, De Giacomo M, De Santis B. Study of the influence of the milling process on the distribution of deoxynivalenol content from the caryopsis to cooked pasta. *Food control* 2013;32(1):309-312.
- Brescianini S, Fagnani C, Toccaceli V, Medda E, Nisticò L, D'Ippolito C, Alviti S, Arnofi A, Caffari B, Delfino D, Ferri M, Penna L, Salemi M, Sereni S, Serino L, Cotichini R, Stazi MA. An update on the Italian Twin Register: advances in cohort recruitment, project building and network development. *Twin research and human genetics* 2013;16(1):190-196.
- Briancesco R, Semproni M, Paradiso R, Bonadonna L. Non-tuberculous mycobacteria: an emerging risk in engineered environmental habitats. *Annals of microbiology* 2013;Epub 2013 Aug:<http://dx.doi.org/10.1007/s13213-013-0708-8>.
- Brogli A, Weitzel T, Harms G, Cacciò SM, Nöckler K. Molecular typing of *Giardia duodenalis* isolates from German travellers. *Parasitology research* 2013;112(10):3449-3456.
- Brusa D, Serra S, Coscia M, Rossi D, D'Arena G, Laurenti L, Jaksic O, Fedele G, Inghirami G, Gaidano G, Malavasi F, Deaglio S. The PD-1/PD-L1 axis contributes to T-cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2013;98(6):953-963.
- Bucciardini R, Fragola V, Lucattini S, Terlizzi R, Mancini MG, De Castro P, Mirra M, Di Gregorio M, Fucili L, Donnini S, Innocenti F, Curianò CM, Pugliese K, Longo E, Lauriola M, Magnani F, Olivieri E, Vella S. C.A.S.A.: un progetto di ricerca operativa per migliorare la qualità della cura delle persone con infezione da HIV in Etiopia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(10):11-16.
- Budroni M, Sechi O, Cossu A, Palmieri G, Tanda F, Foschi R, Rossi S. Estimates of cancer burden in Sardinia. *Tumori* 2013;99(3):408-415.
- Buffolano W, Filia A, Agnese M, Stronati M, Dicostanzo P. Aggiornamento delle procedure operative standard per la diagnosi e la cura dei casi di rosolia congenita. *Pediatria medica e chirurgica* 2013;35(3):110-117.
- Buratti FM, Scardala S, Funari E, Testai E. The conjugation of microcystin-RR by human recombinant GSTs and hepatic cytosol. *Toxicology letters* 2013;219(3):231-238.

- Burnouf S, Martire A, Derisbourg M, Laurent C, Belarbi K, Leboucher A, Fernandez GFJ, Troquier L, Eddarkaoui S, Grosjean M, Demeyer D, Muhr-Tailleux A, Buisson A, Sergeant N, Hamdane M, Humez S, Popoli P, Buée L, Blum D. NMDA receptor dysfunction contributes to impaired brain-derived neurotrophic factor-induced facilitation of hippocampal synaptic transmission in a Tau transgenic model. *Aging cell* 2013;12(1):11-23.
- Busetti M, Marchetti F, Croci E, L'Erario I, Creti R, D'Agaro P. Group A streptococcal meningitis: a case report. *New microbiologica* 2013;36(4):419-422.
- Busetto GM, De Berardinis E, Sciarra A, Panebianco V, Giovannone R, Rosato S, D'Errigo P, Di Silverio F, Gentile V, Salciccia S. Prostate cancer gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: decision curve analysis to evaluate predictive models. *Urology* 2013;82(6):1355-1362.
- Businaro L, De Ninno A, Schiavoni G, Lucarini V, Ciasca G, Gerardino A, Belardelli F, Gabriele L, Mattei F. Cross talk between cancer and immune cells: exploring complex dynamics in a microfluidic environment. *Lab on a chip* 2013;13(2):229-239.
- Buttari B, Profumo E, Businaro R, Saso L, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Oxidized haemoglobin-driven endothelial dysfunction and immune cell activation: novel therapeutic targets for atherosclerosis. *Current medicinal chemistry* 2013;20(37):4806-4814.
- Buttari B, Profumo E, Facchiano F, Ozturk EI, Segoni L, Saso L, Riganò R. Resveratrol prevents dendritic cell maturation in response to advanced glycation end products. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013;2013:574029.
- Buttari B, Segoni L, Profumo E, D'Arcangelo D, Rossi S, Facchiano F, Businaro R, Iuliano L, Riganò R. 7-Oxocholesterol potentiates pro-inflammatory signaling in human M1 and M2 macrophages. *Biochemical pharmacology* 2013;86(1):130-137.
- Cacciò S, Sannella AR, Mariano V, Valentini S, Berti F, Tosini F, Pozio E. A rare *Cryptosporidium parvum* genotype associated with infection of lambs and zoonotic transmission in Italy. *Veterinary parasitology* 2013;191(1-2):128-131.
- Calabrese E, Zorzi F, Onali S, Stasi E, Fiori R, Prencipe S, Bella A, Petruzzello C, Condino G, Lolli E, Simonetti G, Biancone L, Pallone F. Accuracy of small intestine contrast ultrasonography, compared to computed tomography enteroclysis, in characterizing lesions in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2013;11(8):950-955.
- Calizzani G, Profili S, Candura F, Lanzoni M, Vaglio S, Cannata L, Catalano L, Chianese R, Liumbruno GM, Grazzini G. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s118-s131.
- Calizzani G, Profili S, Candura F, Lanzoni M, Vaglio S, Cannata L, Catalano L, Chianese R, Liumbruno GM, Grazzini G. Plasma and plasma-derived medicinal product self-sufficiency: the Italian case. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s118-s131.
- Calizzani G, Profili S, Candura F, Lanzoni M, Vaglio S, Cannata L, Liumbruno GM, Franchini M, Mannucci PM, Grazzini G. The demand for factor VIII and for factor IX and the toll fractionation product surplus management. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s64-s76.
- Calizzani G, Vaglio S, Arcieri R, Menichini I, Tagliaferri A, Antoncetti S, Carloni MT, Breda A, Santagostino E, Ghirardini A, Tamburrini MR, Morfini M, Mannucci PM, Grazzini G. Models for institutional and professional accreditation of haemophilia centres in Italy. *Haemophilia* 2013;19(4):e248-e255.
- Calizzani G, Vaglio S, Candura F, Profili S, Lanzoni M, Cristiano K, Tamburrini MR, Grazzini G, Oleari F. The evolution of the regulatory framework for the plasma and plasma-derived medicinal products system in Italy. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s6-s12.
- Calzolari A, Bravo E, De Castro P, Rossi AM, Mabile L, Napolitani F, Cambon-Thomsen A. Il progetto BRIF (Bioresources research impact factor): uno strumento per promuovere la condivisione e l'accesso alle biorisorse. *Bibliotime* 2013;16(3):1.
- Calzolari A, Napolitano M, Bravo E. Review of the Italian current legislation on research biobanking activities on the eve of the participation of national biobanks' network in the legal consortium BBMRI-ERIC. *Biopreservation and biobanking* 2013;11(2):124-128.
- Camarda A, Pugliese N, Pupillo A, Oliva M, Circella E, Dionisi AM, Ricci A, Legretto M, Caroli A, Pazzani C. Resistance genes, phage types and pulsed field gel electrophoresis pulsotypes in *Salmonella enterica* strains from laying hen farms in southern Italy. *International journal of environmental research and public health* 2013;10(8):3347-3362.

- Camarda A, Pupillo A, Pugliese N, Circella E, Dionisi AM, Ricci A, Pazzani C. Phenotypic and genetic traits of *Salmonella enterica* subsp. serovar Typhimurium strains causing salmonellosis foci in rabbit farms from Southern Italy in 1999-2003. *Research in veterinary science* 2013;94(3):394-398.
- Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Vescio MF, Landini MP, Pascucci MG, Torresani E, Garlaschi ML, Sambri V, Pantosti A. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8(10):e76309.
- Camoni L, Boros S, Regine V, Ferri M, Santaquilani M, Pugliese L, Suligo B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(9 Suppl 1):3-46.
- Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligo B, regional representatives of the HIV Surveillance System. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. *BMC public health* 2013;13:281.
- Camoni L, Regine V, Boros S, Salfa MC, Raimondo M, Suligo B. AIDS patients with tuberculosis: characteristics and trend of cases reported to the National AIDS Registry in Italy -- 1993-2010. *European journal of public health* 2013;23(4):658-663.
- Campa A, Balduzzi M, Dini V, Esposito G, Tabocchini MA. The complex interactions between radiation induced non-targeted effects and cancer. *Cancer letters* 2013;Epub 2013 Oct 15: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.030>.
- Campa A, Chavanis P. Caloric curves fitted by polytropic distributions in the HMF model. *European physical journal B* 2013;86:170.
- Campanile G, Vecchio D, Neglia G, Bella A, Prandi A, Senatore EM, Gasparrini B, Presicce GA. Effect of season, late embryonic mortality and progesterone production on pregnancy rates in pluriparous buffaloes (*Bubalus bubalis*) after artificial insemination with sexed semen. *Theriogenology* 2013;79(4):653-659.
- Camposi I, Straface E, Occhioni S, Montella A, Franconi F. Protein oxidation seems to be linked to constitutive autophagy: a sex study. *Life sciences* 2013;93(4):145-152.
- Campolongo P, Morena M, Scaccianoce S, Trezza V, Chiarotti F, Schelling G, Cuomo V, Roozendaal B. Novelty-induced emotional arousal modulates cannabinoid effects on recognition memory and adrenocortical activity. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(7):1276-1286.
- Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Vaglio S, Pupella S, Liumbruno GM, Grazzini G. The demand for polyvalent immunoglobulins in Italy. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s45-s54.
- Canese R, Cinti F, Armani A, Marzolla V, Ginnari Satriani F, Carpinelli G, Caprio M. *In vivo* MRI/MRS characterization of brown and white adipose tissues in mice: plasticity due to high fat diet and pharmacological treatments [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2013;21:5282.
- Canese R, Ricci A, Pisanu ME, Paris L, Altabella L, Surrentino D'Afflitto E, Bagnoli M, Liliac L, Granata A, Canevari S, Mezzanzanica D, Iorio E, Podo F. Effects of phosphatidylcholine-specific phospholipase C inhibition on tumour growth, metabolism and HER2 expression in preclinical models of HER-2 overexpressing ovarian cancer [abstract]. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2013;21:3075.
- Canitano A, Venturi G, Borghi M, Ammendolia MG, Fais S. Exosomes released *in vitro* from Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells contain EBV-encoded latent phase mRNAs. *Cancer letters* 2013;337(2):193-199.
- Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Vacirca D, Ortona E, Alleva E, Cirulli F. Quality and timing of stressors differentially impact on brain plasticity and neuroendocrine-immune function in mice. *Neural plasticity* 2013;2013:971817.
- Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, Venditti M, Bordi E, Capozzi D, Balice MP, Tarasi A, Parisi G, Carattoli A, Petrosillo N, SEERBIO-GRAB network. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clinical microbiology and infection* 2013;19(1):E23-E30.
- Capozzi A, Vincentini O, Gizzi P, Porzia A, Longo A, Felli C, Mattei V, Mainiero F, Silano M, Sorice M, Misasi R. Modulatory effect of gliadin peptide 10-mer on epithelial intestinal CACO-2 cell inflammatory response. *PLoS One* 2013;8(6):e66561.
- Caranci G, Piscopo P, Rivabene R, Traficante A, Rizzo B, Castellano AE, Ruggieri S, Vanacore N, Confaloni A. Gender differences in Parkinson's disease: focus on plasma alpha-synuclein. *Journal of neural transmission* 2013;120(8):1209-1215.

- Carattoli A, Fortini D, Galetti R, Garcia-Fernandez A, Nardi G, Orazi D, Capone A, Majolino I, Proia A, Mariani A, Parisi G, Morrone A, Petrosillo N. Isolation of NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* sequence type ST235 from a stem cell transplant patient in Italy, May 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(46):20633.
- Carbone G, Barreca F, Mancini G, Pauletti G, Salvi V, Vanacore N, Salvitti C, Ubaldi F, Sinibaldi L. A home assistance model for dementia: outcome in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease after three months. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):34-41.
- Carbone P, Sanseverino A, Granata O, Polizzi A, Taruscio D. Lo screening neonatale esteso: un modello operativo per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite (MMC). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):6-9.
- Cardone F, Sowemimo-Coker S, Abdel-Haq H, Sbriccoli M, Graziano S, Valanzano A, Berardi VA, Galeno R, Puopolo M, Pocchiari M. Assessment of prion reduction filters in decreasing infectivity of ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" human blood and red cell concentrates. *Transfusion* 2013;Epub 2013 Aug 5:<http://dx.doi.org/10.1111/trf.12369>.
- Carere M. Valutazione dei rischi per la salute umana in aree contaminate oggetto di bonifica [proceedings]. *Micron* 2013;10(24, Suppl):47-51.
- Caroli S, Forte M, Nuccetelli C, Rusconi R, Risica S. A short review on radioactivity in drinking water as assessed by radiometric and Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry techniques. *Microchemical journal* 2013;107:95-100.
- Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, Tozzi AE, Carsetti R, Romanò L, Ausiello CM. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine* 2013;31(3):506-513.
- Carratù B, Boniglia C, Gargiulo R, Giammarioli S, Mosca M. Il contributo dell'ISS al Progetto Europeo "PlantLIBRA" - Integratori alimentari a base vegetale: livelli di assunzione, valutazione dei rischi e dei benefici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(3):3-5.
- Carrozzi G, Antoniotti MC, Sampaolo L, Bolognesi L, Nucera A, Baldi A, Bianco E, Biscaglia L, Chiti L, Contoli B, Cristofori M, De Luca A, Ferrelli R, Penna L, Perra A, Salmaso S. Non autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) nelle persone con 65 anni e oltre. I dati della sorveglianza PASSI d'Argento, 2012-13. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(10):i-iii.
- Carrozzi G, Ferrari D, Sampaolo L, Bolognesi L, D'Argenzio A, Baldissera S, Bertozzi N, Salmaso S. PASSI. Informare i lavoratori in merito alla sicurezza serve! [abstract]. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(1):92.
- Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Mantovani A, Guerranti C, Fanello E, Perra G, Borghini F, Focardi SE, Moscarini M. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecological endocrinology* 2013;29(5):444-447.
- Caserta D, Ciardo F, Bordi G, Guerranti C, Fanello E, Perra G, Borghini F, La Rocca C, Tait S, Bergamasco B, Stecca L, Marci R, Lo Monte G, Soave I, Focardi SE, Mantovani A, Moscarini M. Correlation of endocrine disrupting chemicals serum levels and white blood cells gene expression of nuclear receptors in a population of infertile women. *International journal of endocrinology* 2013;2013:510703.
- Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, Gastaldi R, Medda E, Mosca F, Pasquini E, Salerno MC, Stoppioni V, Tonacchera M, Weber G, Olivieri A. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *Journal of endocrinological investigation* 2013;36(3):195-203.
- Castrucci MR, Facchini M, Di Mario G, Garulli B, Sciaraffia E, Meola M, Fabiani C, De Marco MA, Cordioli P, Siccardi AG, Kawaoka Y, Donatelli I. Modified vaccinia virus Ankara expressing the hemagglutinin of pandemic (H1N1) 2009 virus induces cross-protective immunity against Eurasian 'avian-like' H1N1 swine viruses in mice. *Influenza and other respiratory viruses* 2013;Epub 2013 Dec 23:<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12221>.
- Catalano L, Caponera M, Bontadini A, Berzuini A, Furlò G, Liumbruno GM. Le procedure di autotrasfusione: indicazioni e modalità organizzative [proceedings]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s10-s11.
- Catalano L, Piccinini V, Bianchi M, Facco G, Pupella S, Grazzini G. Aspiranti donatori e donatori di sangue e di emocomponenti: dati nazionali 2009-2011 [abstract]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s75.
- Catalano L, Profili S, Amori E, Pace V, Silvioli G, Bianchi M. La bacheca nazionale degli emocomponenti: attività anno 2012 [abstract]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s98.

- Cavaliere F, Colone M, Stringaro A, Tortora M, Calcabrini A, Zhou M, Ashokkumar M. Influence of the morphology of lysozyme-shelled microparticles on the cellular association, uptake, and degradation in human breast adenocarcinoma cells. *Particle & particle systems characterization* 2013;30(8):695–705.
- Caza TN, Fernandez DR, Talaber G, Oaks Z, Haas M, Madaio MP, Lai ZW, Miklossy G, Singh RR, Chudakov DM, Malorni W, Middleton F, Banki K, Perl A. HRES-1/Rab4-mediated depletion of Drp1 impairs mitochondrial homeostasis and represents a target for treatment in SLE. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;online first(29 July 2013):
- Ceccanti M, De Nicolò S, Mancinelli R, Chaldakov G, Carito V, Ceccanti M, Laviola G, Tirassa P, Fiore M. NGF and BDNF long-term variations in the thyroid, testis and adrenal glands of a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):383-390.
- Ceccarelli G, D'Ettoire G, Riccardo F, Ceccarelli C, Chiaretti M, Picciarella A, Pacifici LE, Vullo V. Urinary schistosomiasis in asylum seekers in Italy: an emergency currently undervalued. *Journal of immigrant and minority health* 2013;15(4):846-850.
- Ceci C, Mela V, Macri S, Marco EM, Viveros MP, Laviola G. Prenatal corticosterone and adolescent URB597 administration modulate emotionality and CB1 receptors expression in mice. *Psychopharmacology* 2013;Epub 2013 Dec 6:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3367-3>.
- Cedri S, Longo E, Masellis A, Briguglio E, Pitidis A. La prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica: il progetto PRIUS. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(10):3-6.
- Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A. Simulation of monitoring strategies for atrial arrhythmia detection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):176-182.
- Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M. E-Biopatch, un progetto dell'ISS tra le idee vincitrici degli Stati Generali del Centro-Nord organizzati da ItaliaCamp. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(3):17-19.
- Censi F, Cianfrocca C, Purificato I. Atrial fibrillation and the 4P medicine. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):247-248.
- Censi F, Tosto F, Florida G, Marra M, Salvatore M, Baffico AM, Grasso M, Melis MA, Pelo E, Radice P, Ravani A, Rosatelli MC, Resta N, Russo S, Seia M, Varesco L, Falbo V, Taruscio D. The Italian National External Quality Assessment programme in molecular genetic testing: results of the VII round (2010-2011). *BioMed research international* 2013;2013:739010.
- Cevenini E, Cotichini R, Stazi MA, Toccaceli V, Palmas MG, Capri M, De Rango F, Dato S, Passarino G, Jeune B, Franceschi C, GEHA Project Consortium. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). *Age* 2013;Epub 2013 Dec 10:<http://dx.doi.org/10.1007/s11357-013-9604-1>.
- Cevenini E, Cotichini R, Stazi MA, Toccaceli V, Scurti M, Mari V, Berardelli M, Passarino G, Jeune B, Franceschi C, GEHA Project Consortium. How to classify the oldest old according to their health status: a study on 1160 subjects belonging to 552 90+ Italian sib-ships characterized by familial longevity recruited within the GEHA EU Project. *Mechanisms of ageing and development* 2013;134(11-12):560-569.
- Checconi P, Sgarbanti R, Celestino I, Limongi D, Amatore D, Iuvara A, Alimonti A, Garaci E, Palamara AT, Nencioni L. The environmental pollutant cadmium promotes influenza virus replication in MDCK cells by altering their redox state. *International journal of molecular sciences* 2013;14(2):4148-4162.
- Chiarotti F, Aconcia MC, Sergi D, Romeo F, Caretta Q. Trial sequential analysis: the role of the number needed-to-treat in evaluating the clinical relevance of relative risk reduction values in the intra-aortic balloon pump support [letter]. *International journal of cardiology* 2013;168(5):5097-5099.
- Chiarpotto M, Ciasca G, Vassalli M, Rossi C, Campi G, Ricci A, Bocca B, Pino A, Alimonti A, De Sole P, Papi M. Mechanism of aluminium bio-mineralization in the apoferritin cavity. *Applied physics letters* 2013;103(8):083701-083705.
- Chiurchiù S, Calò CF, Rocchi F, Simonetti A, Bonatti G, Salmaso S, Melchiorri D, Pani L, Rossi P. Is HCMV vaccine an unmet need? The state of art of vaccine development. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2013;26(1):15-26.
- Chmurzynska E, Rózycki M, Bilska-Zajac E, Nöckler K, Mayer-Scholl A, Pozio E, Cencek T, Karamon J. *Trichinella nativa* in red foxes (*Vulpes vulpes*) of Germany and Poland: possible different origins. *Veterinary parasitology* 2013;198(1-2):254-257.

- Cianca V, Bartolini T, Porfiri M, Macri S. A robotics-based behavioral paradigm to measure anxiety-related responses in zebrafish. *PLoS One* 2013;8(7):e69661.
- Cianfriglia M. Targeting MDR1-P-glycoprotein (MDR1-Pgp) in immunochemotherapy of acute myeloid leukemia (AML). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):190-208.
- Cianfriglia M. The biology of MDR1-P-glycoprotein (MDR1-Pgp) in designing functional antibody drug conjugates (ADCs): the experience of gemtuzumab ozogamicin. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):150-168.
- Ciccozzi M, Giufrè M, Accogli M, Lo Presti A, Graziani C, Cella E, Cerquetti M. Phylogenetic analysis of multidrug resistant *Escherichia coli* clones isolated from humans and poultry. *New microbiologica* 2013;36(4):385-394.
- Ciprotti M, Sorbo A, Orlandini S, Ciaralli L. Preparation of liquid milk for proficiency test and internal quality control for chemical elements in food. *Accreditation and quality assurance* 2013;18(4):333-339.
- Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Zanitti L. Retention behavior of proton pump inhibitors using immobilized polysaccharide-derived chiral stationary phases with organic-aqueous mobile phases. *Journal of chromatography A* 2013;1304:147-153.
- Cisbani E. Experimental physics at JLab: where confinement meets asymptotic freedom. Nuovo cimento della società italiana di fisica. *C* 2013;36(1):210-214.
- Clemente AM, Fadigati G, Caporale R, Marchese DG, Castronovo G, Sannella AR, Severini C, Verra F, Garaci E, Cozzolino F, Torcia MG. Modulation of the immune-inflammatory responses by *Plasmodium falciparum* schizont extracts: role of myeloid dendritic cells in effector and regulatory functions of CD4+ lymphocytes. *Infection and immunity* 2013;81(5):1842-1851.
- Cockburn A, Brambilla G, Fernández M, Arcella D, Bordajandi LR, Cottrill B, van Peteghem C, Dorne J. Nitrite in feed: from animal health to human health. *Toxicology and applied pharmacology* 2013;270(3):209-217.
- Coecke S, Pelkonen O, Leite SB, Bernauer U, Bessems JGM, Bois FY, Gundert-Remy U, Loizou G, Testai E, Zaldivar J. Toxicokinetics as a key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicology in vitro* 2013;27(5):1570-1577.
- Colone M, Aulicino A, Esin S, Batoni G, Campa M, Stringaro A. Studio in microscopia elettronica del meccanismo di attivazione di cellule NK umane in seguito all'interazione diretta con *Mycobacterium Bovis* bacillo di Calmette e Guéring (BCG) [abstract]. *Bollettino della SIM* 2013;(Ott):173.
- Colone M, Vavala E, Bozzuto G, Angiolella L, Stringaro A. Effetti dell'olio essenziale estratto da *Mentha suaveolens* su cellule umane di adenocarcinoma mammario [abstract]. *Natural 1* 2013;13(127):46-47.
- Columba Cabezas S, Federico M. Sequences within RNA coding for HIV-1 Gag p17 are efficiently targeted to exosomes. *Cellular microbiology* 2013;15(3):412-429.
- Comba P, Bruno C, De Santis M, Fazzo L, Zona A, Iavarone I, Conti S, Minelli G, Pirastu R. L'amianto come componente del rischio ambientale nei siti di interesse nazionale per le bonifiche [proceedings]. 2. Conferenza governativa sull'amianto e le patologie asbesto-correlate. *Atti* 2013;67-70.
- Condello M, Caraglia M, Castellano M, Arancia G, Meschini S. Structural and functional alterations of cellular components as revealed by electron microscopy. *Microscopy research and technique* 2013;76(10):1057-1069.
- Contoli B, De Luca A, Ferrelli R, Baldi A, Antoniotti MC, Bianco E, Biscaglia L, Carrozzi G, Chiti L, Cristofori M, Di Fiandra T, Dittami A, Maurici M, Penna L, Perra A. PASSI d'Argento: messa a regime e prospettive del sistema di sorveglianza nazionale della popolazione ultra64enne. I risultati della sperimentazione nazionale con particolare attenzione all'attività fisica. *Giornale di gerontologia* 2013;61:205-216.
- Coppola A, Tagliaferri A, Calizzani G, Candura F, Franchini M, Ruosi C, Grazzini G, Di Minno G. Clinical use and the Italian demand for activated prothrombin complex and activated recombinant factor VII concentrates. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s101-s109.
- Coppola V, Bonci D. A tight junction between E-Cadherin and the prostate tumor suppressor SPDEF. *Asian journal of andrology* 2013;15(4):449-450.
- Coppola V, Musumeci M, Patrizii M, Cannistraci A, Addario A, Maugeri-Saccà M, Biffoni M, Francescangeli F, Cordenonsi M, Piccolo S, Memeo L, Pagliuca A, Muto G, Zeuner A, De Maria R, Bonci D. BTG2 loss and miR-21 upregulation contribute to prostate cell transformation by inducing luminal markers expression and epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2013;32(14):1843-1853.

- Cortecchia S, Galanti G, Sgadari C, Costa S, De Lillo M, Caprara L, Barillari G, Monini P, Nannini R, Ensoli B, Bucci L. Follow-up study of patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 overexpressing p16Ink4a. *International journal of gynecological cancer* 2013;23(9):1663-1669.
- Cossu A, Biancone L, Ascolani M, Pallone F, Boirivant M. "In vitro" azathioprine-induced changes in peripheral T cell apoptosis and IFN- $\gamma$  production associate with drug response in patients with Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7(6):441-450.
- Costantini A, Picardi A, Brunetti S, Trabucchi G, Bersani FS, Minichino A, Marchetti P. La versione italiana della Demoralization Scale: uno studio di validazione. *Rivista di psichiatria* 2013;48(3):234-239.
- Crescenzi M. Levels matter: miR-206 and cyclin D1. *Cell cycle* 2013;12(24):3715.
- Creti R, Berardi A, Baldassarri L, Imperi M, Pataracchia M, Alfaroni G, Recchia S, GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna, Neonatal GBS Italian Network. Characteristics of neonatal GBS disease during a multicentre study (2007-2010) and in the year 2012. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):370-375.
- Cristaudo A, D'Ilio S, Gallinella B, Mosca A, Majorani C, Violante N, Senofonte O, Morrone A, Petrucci F. Use of potentially harmful skin-lightening products among immigrant women in Rome, Italy: a pilot study. *Dermatology* 2013;226(3):200-206.
- Cristofori M, Biscaglia L, Contoli B, Bianco E, De Luca A, Baldi A, Carrozzini G, Chiti L, Antoniotti MC, Ferrelli R, Bacci S, Casaccia V, Penna L, Perra A, Salmasso S. Le cadute nella popolazione con 65 anni e più: risultati del sistema nazionale di sorveglianza PASSI d'Argento, indagine 2012-13. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(10):iii-iv.
- Crocetti E, De Angelis R, Buzzoni C, Mariotto AB, Storm H, Colonna M, Zanetti R, Serraino D, Michiara M, Cirilli C, Iannelli A, Mazzoleni G, Sechi O, Sanoja Gonzales ME, Guzzinati S, Capocaccia R, Dal Maso L. Cancer prevalence in United States, Nordic Countries, Italy, Australia, and France: an analysis of geographic variability. *British journal of cancer* 2013;109(1):219-228.
- Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Unlocking the secrets of the kaon-nucleon/nuclei interactions at low-energies: the SIDDHARTA(-2) and the AMADEUS experiments at the DAFNE collider. *Nuclear physics A* 2013;914:251-259.
- Currà C, Di Luca M, Picci L, de Sousa Silva Gomes dos Santos C, Siden-Kiamos I, Pace T, Ponzi M. The ETRAMP family member SEP2 is expressed throughout plasmodium berghei life cycle and is released during sporozoite gliding motility. *PLoS One* 2013;8(6):e67238.
- Da Cas R, Traversa G, Santuccio C, Trotta F, Menniti Ippolito F, Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Influenza vaccine effectiveness against severe cases in children: results from two influenza seasons [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):891.
- D'Alessandro S, Silvestrini F, Decherig K, Corbett Y, Parapini S, Timmerman M, Galastri L, Nicoletta B, Sauerwein R, Alano P, Taramelli D. A Plasmodium falciparum screening assay for anti-gametocyte drugs based on parasite lactate dehydrogenase detection. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(9):2048-2058.
- D'Amato M, Turrini A, Aureli F, Moracci G, Raggi A, Chiaravalle E, Mangiacotti M, Cenci T, Orletti R, Candela L, di Sandro A, Cubadda F. Dietary exposure to trace elements and radionuclides: the methodology of the Italian Total Diet Study 2012-2014. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):272-280.
- D'Ambrosio F, Del Grosso M, Camilli R, Ingrosso L, Caporali MG, D'Ancona F, Pantosti A. Surveillance of invasive diseases caused by Streptococcus pneumoniae in Italy: evolution of serotypes and antibiotic resistance in different age groups before and after implementation of PCV7. *Microbiologia medica* 2013;28(1):17-20.
- Damiani G, Federico B, Silvestrini G, Bianchi CBNA, Anselmi A, Iodice L, Ronconi A, Navarra P, Da Cas R, Raschetti R, Ricciardi W. Impact of regional copayment policy on selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) consumption and expenditure in Italy. *European journal of clinical pharmacology* 2013;69(4):957-963.
- D'Archivio M, Scazzocchio B, Giammarioli S, Fiani ML, Vari R, Santangelo C, Veneziani A, Iacovelli A, Giovannini C, Gessani S, Masella R.  $\omega$ -3-PUFAs exert anti-inflammatory activity in visceral adipocytes from colorectal cancer patients. *PLoS One* 2013;8(10):e77432.
- D'Archivio M, Scazzocchio B, Vari R, Giammarioli S, Del Cornò E, Iacovelli A, Veneziani A, Gessani S, Masella R. Docosahexanoic acid rebalances STAT3/PPAR $\gamma$  equilibrium in adipocytes of obese patients affected by colon cancer exerting anti-inflammatory activity [abstract]. *Annals of nutrition and metabolism* 2013;63(1 Suppl):1314.

- D'Argenio P, Minardi V, Mirante N, Mancini C, Cofini V, Carbonelli A, Diodati G, Granchelli C, Trinito MO, Tarolla E, Gigantesco A. Confronto tra due test per la sorveglianza dei sintomi depressivi nella popolazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(1):i-iii.
- Davanzo F, Settini L, Celentano A, Sesana F, Panzavolta G, Tomoiaga A, Travaglia A, Dimasi V, Ferruzzi M, Urbani E, Cossa L, Giordano F. Esposizioni a miscele per sigarette elettroniche: una problematica emergente? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(12):iii-iv.
- Davanzo R, De Cunto A, Travan L, Bacolla G, Creti R, Demarini S. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B streptococcus in developed countries. *Journal of human lactation* 2013;29(4):452-457.
- D'Avenio G, Grigioni M, Creti R. A software tool for the selection of tandem repeats for MLVA analysis. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2013;2013:3467-3470.
- D'Avenio G, Poli C, Daniele C, Grigioni M. Oxygen permeability measurements of contact lenses: a proposal for accuracy improvement. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2013;2013:4730-4733.
- De Angelis I, Barone F, Zijno A, Bizzarri L, Russo MT, Pozzi R, Franchini F, Giudetti G, Uboldi C, Ponti J, Rossi F, De Berardis B. Comparative study of ZnO and TiO<sub>2</sub> nanoparticles: physicochemical characterization and toxicological effects on human colon carcinoma cells. *Nanotoxicology* 2013;7(8):1361-1372.
- De Angelis S, Maranghi F, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcoccia D, Gilardi E, Rotondi D, Di Virgilio A, Eusepi A, Mantovani A, Olivieri A. Endocrine disruptors: reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea [abstract]. *Journal of endocrinological investigation* 2013;36(5, Suppl):115.
- De Castro P, Barbaro MC, Salinetti S, Carinci A, Pantosti A, Lecky DM, Hawking MKD, McNulty CAM. Information and health literacy for school students: the e-Bug experience in Italy. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2013;9(1):7-9.
- De Castro P, Calzolari A, Napolitani F, Rossi AM, Mabile L, Cambon-Thomsen A, Bravo E. Open data sharing in the context of bioresources. *Acta informatica medica* 2013;21(4):291-292.
- De Castro P, Marsili D, Modigliani S. V Convegno Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(6):11-13.
- De Castro P, Marsili D. Progetto nazionale amianto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(3):14-16.
- De Castro P, Marsili D. Un convegno per ricordare il bombardamento di San Lorenzo del 19 luglio 1943. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 luglio 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):11-12.
- De Castro P, Salinetti S. Grey literature: a growing need for good practice. *European science editing* 2013;39(3):65-68.
- De Castro P. Accesso aperto ai risultati della ricerca: un imperativo morale. Il Presidente dell'ISS, insieme ai presidenti di altri enti di ricerca e della CRUI, firmano, il 21 marzo 2013, un position statement per l'Open Access. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(4):7-10.
- De Filippis B, Ricceri L, Fuso A, Laviola G. Neonatal exposure to low dose corticosterone persistently modulates hippocampal mineralocorticoid receptor expression and improves locomotor/exploratory behavior in a mouse model of Rett syndrome. *Neuropharmacology* 2013;68:174-183.
- De Filippis B. Behavioural phenotyping of genetic mouse models of neuropsychiatric disorders: the case of Rett syndrome. *Reti, saperi. Linguaggi* 2013;2(1):6-13.
- De Filippis SP, Chirillo C, Brambilla G, Anastasio A, Sarnelli P, De Felip E, di Domenico A, Iamiceli AL, Cortesi ML. Polychlorodibenzodioxin and -furan and dioxin-like polychlorobiphenyl distribution in tissues and dairy products of dairy buffaloes. *Journal of agricultural and food chemistry* 2013;61(26):6552-6561.
- De Leo V, Bantes B, Bayadilov D, Beck R, Becker M, Bella A, et al, Ghio F. Recent results of the BGO-OD experiment at ELSA facility. *Journal of Physics: Conference series* 2013;424(1):012008.
- De Luca A, Carvalho A, Cunha C, Iannitti RG, Pitzurra L, Giovannini G, Mencacci A, Bartolomei L, Moretti S, Massi-Benedetti C, Fuchs D, De Bernardis F, Puccetti P, Romani L. IL-22 and IDO1 affect immunity and tolerance to murine and human vaginal candidiasis. *PLoS pathogens* 2013;9(7):e1003486.

- De Luca G, Ventura I, Sanghez V, Russo MT, Ajmone-Cat MA, Cacci E, Martire A, Popoli P, Falcone G, Michelini F, Crescenzi M, Degan P, Minghetti L, Crescenzi M, Bignami M, Calamandrei G. Prolonged lifespan with enhanced exploratory behavior in mice overexpressing the oxidized nucleoside triphosphatase hMTH1. *Aging cell* 2013;12(4):695-705.
- De Marco MA, Porru S, Cordioli P, Cesana BM, Moreno A, Calzoletti L, Bonfanti L, Boni A, Scotto DCA, Arici C, Carta A, Castrucci MR, Donatelli I, Tomao P, Peri VM, Di Trani L, Vonesch N. Evidence of cross-reactive immunity to 2009 pandemic influenza A virus in workers seropositive to swine H1N1 influenza viruses circulating in Italy. *PLoS One* 2013;8(2):e57576.
- De Simone R, Vissicchio F, Mingarelli C, De Nuccio C, Visentin S, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. Branched-chain amino acids influence the immune properties of microglial cells and their responsiveness to pro-inflammatory signals. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 2013;1832(5):650-659.
- De Sole P, Rossi C, Chiarpotto M, Ciasca G, Bocca B, Alimonti A, Bizzarro A, Rossi C, Masullo C. Possible relationship between Al/ferritin complex and Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry* 2013;46(1-2):89-93.
- Del Favero G, Beltramo D, Sciancalepore M, Lorenzon P, Coslovich T, Poli M, Testai E, Sosa S, Tubaro A. Toxicity of palytoxin after repeated oral exposure in mice and *in vitro* effects on cardiomyocytes. *Toxicol* 2013;75(Special Issue):3-15.
- Del Grosso M, Camilli R, D'Ambrosio F, Petrucci G, Melchiorre S, Moschioni M, Gherardi G, Pantosti A. Increase of pneumococcal serotype 19A in Italy is due to expansion of the pilated clone ST416/CC199. *Journal of medical microbiology* 2013;62(Pt 8):1220-1225.
- Del Principe D, Lista P, Malorni W, Giammarioli AM. Fibroblast autophagy in fibrotic disorders. *Journal of pathology* 2013;229(2):208-220.
- Delibato E, Anniballi F, Sinibaldi-Vallebona P, Palleschi G, Volpe G, Losio MN, De Medici D. Validation of a 1-day analytical diagnostic real-time PCR for the detection of salmonella in different food meat categories. *Food analytical methods* 2013;6(4):996-1003.
- Delibato E, Anniballi F, Sinibaldi-Vallebona P, Palleschi G, Volpe G, Losio MN, De Medici D. Validation of a 1-day analytical diagnostic real-time PCR for the detection of Salmonella in different food meat categories. *Food analytical methods* 2013;6:996-1003.
- Della Monaca S, Fattibene P, Bortolin E. A thermoluminescence study of mineral silicates extracted from herbs in the dose range 0.5-5 Gy. *Radiation measurements* 2013;53-54:74-79.
- Dellatte E, Brambilla G, De Filippis SP, di Domenico A, Pulkrabova J, Eschauzier C, Klenow S, Heinemeyer G, de Voogt P. Occurrence of selected perfluorinated alkyl acids in lunch meals served at school canteens in Italy and their relevance for children's intake. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2013;30(9):1590-1597.
- Delogu R, Lo Presti A, Ruggeri FM, Cella E, Giovanetti M, Ciccozzi M, Ljubic Sternak S, Bukovski-Simonoski S, Lukic-Grlic A, Ianiro G, Fiore L. Full-genome characterization of a G8P[8] rotavirus that emerged among children with diarrhea in Croatia in 2006. *Journal of clinical microbiology* 2013;51(5):1583-1588.
- Delunardo F, Scalzi V, Capozzi A, Camerini S, Misasi R, Pierdominici M, Pendolino M, Crescenzi M, Sorice M, Valesini G, Ortona E, Alessandri C. Streptococcal-vimentin cross-reactive antibodies induce microvascular cardiac endothelial proinflammatory phenotype in rheumatic heart disease. *Clinical and experimental immunology* 2013;173(3):419-429.
- D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Rosato S, Tamburino C, Santini F, Santoro G, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT Study. *International journal of cardiology* 2013;167(5):1945-1952.
- D'Errigo P, Biancari F, Maraschini A, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F. Thirty-day mortality after coronary artery bypass surgery in patients aged <50 years: results of a multicenter study and meta-analysis of the literature. *Journal of cardiac surgery* 2013;28(3):207-211.
- D'Errigo P, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F, Gruppo di lavoro dello Studio OBSERVANT. OBSERVANT: Il più grande studio italiano sul trattamento della stenosi aortica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(11):i-ii.
- Di Bari MA, Nonno R, Castilla J, D'Agostino C, Pirisinu L, Riccardi G, Conte M, Richt J, Kunkle R, Langeveld JPM, Vaccari G, Agrimi U. Chronic wasting disease in bank voles: characterisation of the shortest incubation time model for prion diseases. *PLoS pathogens* 2013;9(3):e1003219.

- Di Bartolo I, Ponterio E, Battistone A, Bonomo P, Cicala A, Mercurio P, Triassi M, Pennino F, Fiore L, Ruggeri FM. Identification and genotyping of human sapoviruses collected from sewage water in Naples and Palermo, Italy, in 2011. *Food and environmental virology* 2013;5(4):236-240.
- Di Biase A, Salvati S, Di Benedetto R, Attorri L, Martinelli A, Malchiodi Albedi F. Eicosapentaenoic acid pre-treatment reduces biochemical changes induced in total brain and myelin of weanling Wistar rats by cuprizone feeding. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 2013;Epub 2013 Dec 7:<http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2013.11.004>.
- Di Ciaccio P, Carella C, Procaccio F, Cozzi E, Mihaly S, Kosieradzki M, Font-Sala C, Paczeck L, Rowinski W, Brezovsky P, Fryda P, Nanni Costa A, COORENOR Consortium. COORENOR: coordinating a European initiative among national organizations for organ transplantation. *Organs, tissues & cells* 2013;16(2):87-98.
- Di Ciaccio P, Ferraro C, Brezovsky P, Martin-Escobar E, Nanni Costa A, MODE Consortium. The joint action MODE (Mutual Organ Donation and Transplantation Exchanges): a sound contribution to implementation of health policies in organ donation and transplantation. *Archives of public health* 2013;71(1):3.
- Di Gennaro G, D'Aniello A, De Risi M, Quarato P, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, Esposito V, Fabi E, Picardi A. Prognostic significance of acute postoperative seizures in extra-temporal lobe epilepsy surgery. *Clinical neurophysiology* 2013;124(8):1536-1540.
- Di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, Andrews N, Ölander R, Alfarone G, Broughton K, Cohen D, Kriz B, Mikova I, O'Flanagan D, Schneider F, Selga I, Valinsky L, Velicko I, Karacs I, Pebody RG, Von Hunolstein C. Comparative sero-epidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. *Epidemiology and infection* 2013;141(1):132-142.
- Di Menno di Bucchianico A, Cattani G, Inglessis M. Outdoor/indoor particle infiltration factor in residential buildings and its relation with urban air quality. *Environmental engineering and management journal* 2013;12(s11):221-224.
- Di Paola L, De Ruvo M, Paci P, Santoni D, Giuliani A. Protein contact networks: an emerging paradigm in chemistry. *Chemical reviews* 2013;113(3):1598-1613.
- Di Pasquale S, Falcone E, Knutsson R, Vaccari G, De Medici D, Di Trani L. Development and optimization of a biopreparedness protocol for extracting and detecting avian influenza virus in broiler chicken meat. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):235-240.
- Di Pucchio A, Pacifici R, Pichini S, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Gori P, Pizzi E, Gruppo territoriale per la cessazione dal fumo di tabacco. L'attività dei centri antifumo italiani tra problematiche e aree da potenziare: i risultati di un'indagine svolta attraverso un questionario on-line. *Tabaccologia* 2013;1:22-29.
- Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, Maulucci G, Papi M, Scambia G, Gasbarrini A. Potential new mechanisms of placental damage in celiac disease: anti- transglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biology of reproduction* 2013;89(4):88.
- Di Vito M, Mondello F, Mattarelli P, Nissen L, Girolamo A, Ballardini M, Tamburro A, Giraldi I, Meledandri M. Studio *in vitro* dell'attività microbica di ovuli a base di tea tree oil su *Candida* spp. e probiotici del microbiota vaginale [abstract]. *Natural 1* 2013;13(127):50.
- Digilio MC, Lepri FR, Dentici ML, Henderson A, Baban A, Roberti MC, Capolino R, Versacci P, Surace C, Angioni A, Tartaglia M, Marino B, Dalla Piccola B. Atrioventricular canal defect in patients with RASopathies. *European journal of human genetics* 2013;21(2):200-204.
- D'Ilio S, Forastiere F, Draicchio A, Majorani C, Petrucci F, Violante N, Senofonte O. Human biomonitoring for Cd, Hg and Pb in blood of inhabitants of the Sacco Valley (Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):24-33.
- Dodero L, Damiano M, Galbusera A, Bifone A, Tsiftaris SA, Scattoni ML, Gozzi A. Neuroimaging evidence of major morpho-anatomical and functional abnormalities in the BTBR T+TF/J mouse model of autism. *PLoS One* 2013;8(10):e76655.
- Dolejska M, Villa L, Dobiasova H, Fortini D, Feudi C, Carattoli A. Plasmid content of a clinically relevant *Klebsiella pneumoniae* clone from the Czech Republic producing CTX-M-15 and QnrB1. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(2):1073-1076.
- Dolejska M, Villa L, Hasman H, Hansen LH, Carattoli A. Characterization of IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 and qnr genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* from animals, the environment and humans. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(2):333-339.

- Dolejska M, Villa L, Poirel L, Nordmann P, Carattoli A. Complete sequencing of an IncHI1 plasmid encoding the carbapenemase NDM-1, the ArmA 16S RNA methylase and a resistance–nodulation–cell division/multidrug efflux pump. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(1):34-39.
- Donati S, Satolli R, Colombo C, Senatore S, Cotichini R, Da Cas R, Spila Alegiani S, Mosconi P. Informing women on menopause and hormone therapy: know the menopause a multidisciplinary project involving local healthcare system. *PLoS One* 2013;8(12):e85121.
- Donati S, Senatore S, Andreozzi S. Near miss ostetrici [proceedings]. *Minerva anestesologica* 2013;79(10, Suppl 1):291-294.
- Donati S, Senatore S. Al via il progetto ISS di sorveglianza della mortalità materna. *Gyneco Aogoi* 2013;24(1-2):16.
- Donfrancesco C, Palleschi S, Palmieri L, Rossi B, Lo Noce C, Pannozzo F, Spoto B, Tripepi G, Zoccali C, Giampaoli S. Estimated glomerular filtration rate, all-cause mortality and cardiovascular diseases incidence in a low risk population: the MATISS Study. *PLoS One* 2013;8(10):e78475.
- Donfrancesco C, Palmieri L, Strazzullo P, Galeone D, Vanuzzo D, Lo Noce C, Ippolito R, Giampaoli S. Il consumo di sale nella popolazione italiana: risultati preliminari del progetto MINISAL-GIRCSI. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(11):iii-iv.
- Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martines F, Sargentini V, Cortese S. Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *Journal of attention disorders* 2013;17(4):347-357.
- Donofrio G, Franceschi V, Lovero A, Capocéfalo A, Camero M, Losurdo M, Cavarani S, Marinaro M, Grandolfo E, Buonavoglia C, Tempesta M. Clinical protection of goats against CpHV-1 induced genital disease with a BoHV-4-based vector expressing CpHV-1 gD. *PLoS One* 2013;8(1):e52758.
- Dupuis ML, Ascione A, Palmisano L, Vella S, Cianfriglia M. Raltegravir does not revert efflux activity of MDR1-P-glycoprotein in human MDR cells. *BMC pharmacology & toxicology* 2013;14(1):47.
- Emingtone O, Bayo P, Ogwang DM, Opio AA, Fabiani M. HIV prevalence trend in the conflict to post-conflict transition period in Gulu district, Northern Uganda [abstract]. *Sexually transmitted infections* 2013;89(S1):A215.
- Esposito M, Serpe FP, Diletti G, Messina G, Scortichini G, La Rocca C, Baldi L, Amorena M, Monda M. Serum levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in a population living in the Naples area, southern Italy. *Chemosphere* 2013;94:62-69.
- Fabbi A, Travaglione S, Ballan G, Loizzo S, Fiorentini C. The cytotoxic necrotizing factor 1 from E. Coli: a janus toxin playing with cancer regulators. *Toxins* 2013;5(8):1462-1474.
- Facchiano F, D'Arcangelo D, Lentini A, Rossi S, Senatore C, Pannellini T, Tabolacci C, Facchiano AM, Facchiano A, Beninati S. Tissue transglutaminase activity protects from cutaneous melanoma metastatic dissemination: an *in vivo* study. *Amino acids* 2013;44(1):53-61.
- Facco E, Liguori A, Petti F, Fauci AJ, Cavallin F, Zanette G. Acupuncture versus valproic acid in the prophylaxis of migraine without aura: a prospective controlled study. *Minerva anestesologica* 2013;79(6):634-642.
- Fadda A, Di Renzo A, Martelli F, Marangoni D, Batocchi AP, Giannini D, Parisi V, Falsini B. Reduced habituation of the retinal ganglion cell response to sustained pattern stimulation in multiple sclerosis patients. *Clinical neurophysiology* 2013;124(8):1652-1658.
- Fais S. NK cell-released exosomes. Natural nanobullets against tumors. *Oncoimmunology* 2013;2(1):1-3.
- Falcini F, Mancini S, Ravaioli A, Vattiato R, Bucchi L, Ferretti S, Michiara M, Federico M, Ponz de Leon M, Mangone L, Rossi S, Foschi R. Estimates of cancer burden in Emilia-Romagna. *Tumori* 2013;99(3):327-333.
- Falcone MA, Ferrari P, Cammarano RR, Pizzarelli S, Della Seta M. Un partenariato europeo per l'alfabetizzazione sanitaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):19-21.
- Farisco M, Petrini C. On the stand. Another episode of neuroscience and law discussion from Italy. *Neuroethics* 2013;
- Farisco M, Petrini C. The impact of contemporary neurotechnology on diagnosing and treating patients with disorders of consciousness. A review. *International journal of clinical therapeutics and diagnosis* 2013;1(2):1-11.
- Fasanella A, Di Taranto P, Garofolo G, Colao V, Marino L, Buonavoglia D, Pedarra C, Adone R, Hugh-Jones M. Ground anthrax bacillus refined isolation (GABRI) method for analyzing environmental samples with low levels of bacillus anthracis contamination. *BMC microbiology* 2013;13:167.

- Fasanella A, Garofolo G, Galella M, Troiano P, De Stefano C, Pace L, Aceti A, Serrecchia L, Adone R. Suspect vector transmission of human cutaneous anthrax during an animal outbreak in southern Italy. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2013;13(10):769-771.
- Fattibene P, Trompier F, Wieser A, De Angelis C. External dose assessment in a radiological mass casualty scenario using EPR on mobile phones [abstract]. Challenge. *CBRN Medical Defense International* 2013;Apr(Special ed):41.
- Fattorini L, Piccaro G, Mustazzolu A, Giannoni F. Targeting dormant bacilli to fight tuberculosis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2013;5(1):e2013072.
- Fazzo L, Menegozzo S, Soggiu ME, De Santis M, Santoro M, Cozza V, Brangi A, Menegozzo M, Comba P. Pleural mesothelioma incidence in the population resident close to an asbestos-cement industry located in an Italian polluted site [abstract]. *Environmental health perspectives* 2013;(Abstract Number: 4195):525.
- Fedele G, Bianco M, Ausiello CM. The virulence factors of Bordetella pertussis: talented modulators of host immune response. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 2013;61(6):445-457.
- Fedele G, Di Girolamo M, Recine U, Palazzo R, Urbani F, Horenstein AL, Malavasi F, Ausiello CM. CD38 ligation in peripheral blood mononuclear cells of myeloma patients induces release of protumorigenic IL-6 and impaired secretion of IFN $\gamma$  cytokines and proliferation. *Mediators of inflammation* 2013;2013:564687.
- Fehily D, Strong MD, Minutoli D, Chatzixiros E, Araya H, Noel L, Nanni Costa A. Sharing vigilance experience and knowledge globally: a preliminary overview of the Notify Library. *Organs, tissues and cells* 2013;16(2):117-125.
- Felli N, Felicetti F, Lustri AM, Errico MC, Bottero L, Cannistraci A, De Feo A, Petrini M, Pedini F, Biffoni M, Alvino E, Negrini M, Ferracin M, Mattia G, Carè A. miR-126&126\* restored expressions play a tumor suppressor role by directly regulating ADAM9 and MMP7 in melanoma. *PLoS One* 2013;8(2):e56824.
- Ferrante G, Gigantesco A, Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Minardi V. Sintomi depressivi nella popolazione adulta 18-64 anni in Italia: i dati del sistema di sorveglianza PASSI 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(12):i-ii.
- Ferrante G, Masocco M, Quarchioni E, Minardi V, Possenti V, Fateh-Moghadam P, Gruppo tecnico PASSI. In Italia circa un quarto dei bambini viene trasportato in automobile in modo non sicuro. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(6):410.
- Ferranti P, Fabbrocino S, Chiaravalle E, Bruno M, Basile A, Serpe L, Gallo P. Profiling microcystin contamination in a water reservoir by MALDI-TOF and liquid chromatography coupled to Q/TOF tandem mass spectrometry. *Food research international* 2013;54(1):1321-1330.
- Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, Ferrari P, Gentili D, Graziani MS, Putti ML. Il Fondo dei libri antichi dell'Istituto superiore di sanità. *Biblioteche oggi* 2013;31(4):43-49.
- Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe AA, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Scaravelli G. Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction* 2013;28(9):2318-2331.
- Ferrari S, Perut F, Fagioli F, Brach Del Prever A, Meazza C, Parafioriti A, Picci P, Gambarotti M, Avnet S, Fais S. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *Journal of translational medicine* 2013;11:268.
- Ferraro E, Giammarioli AM, Caldarola S, Lista P, Feraco A, Tinari A, Salvatore AM, Malorni W, Berghella L, Rosano G. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes. *FEBS journal* 2013;280(20):5094-5108.
- Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, Flores AE. Serotype IV and invasive group B Streptococcus disease in neonates, Minnesota, USA, 2000-2010(1.). *Emerging infectious diseases* 2013;19(4):551-558.
- Filannino P, Azzi L, Cavoski I, Vincentini O, Rizzello CG, Gobbetti M, Di Cagno R. Exploitation of the health-promoting and sensory properties of organic pomegranate (*Punica granatum* L.) juice through lactic acid fermentation. *International journal of food microbiology* 2013;163(2-3):184-192.
- Filia A, Bella A, Rota MC, Tavilla A, Magurano F, Baggieri M, Nicoletti L, Iannazzo S, Pompa MG, Declich S. Analysis of national measles surveillance data in Italy from October 2010 to December 2011 and priorities for reaching the 2015 measles elimination goal. *Eurosurveillance* 2013;18(20):pii 20480.
- Fiorini M, Di Bari MA, Nonno R, Galeno R, Sbriccoli M, Cardone F, Graziano S, Ingrosso L, Ricciardi G, Valanzano A, Poleggi A, Vinci R, Ladogana A, Puopolo M, Monaco S, Agrimi U, Pocchiari M, Zanusso G.

- Transmission studies of an atypical Italian sCJD case show propagation of multiple prion strains [abstract]. *Prion* 2013;7(Suppl):71-72.
- Flego D, Bianco M, Quattrini A, Mancini F, Carollo M, Schiavoni I, Ciervo A, Ausiello CM, Fedele G. Chlamydia pneumoniae modulates human monocyte-derived dendritic cells functions driving the induction of a Type 1/Type 17 inflammatory response. *Microbes and infection* 2013;15(2):105-114.
- Flego M, Ascione A, Cianfriglia M, Vella S. Clinical development of monoclonal antibody based drugs in HIV and HCV diseases. *BMC medicine* 2013;11:4.
- Flex E, Ciolfi A, Caputo V, Fodale V, Leoni C, Melis D, Bedeschi MF, Mazzanti L, Pizzuti A, Tartaglia M, Zampino G. Loss of function of the E3 ubiquitin-protein ligase UBE3B causes Kaufman oculocerebrofacial syndrome. *Journal of medical genetics* 2013;50(8):493-499.
- Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Dalzero S, Pinnetti C, Cetin I, Meloni A, Spinillo A, Rubino E, Francisci D, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Body mass index and weight gain in pregnant women with HIV: a national study in Italy [letter]. *Clinical infectious diseases* 2013;56(8):1190-1193.
- Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Giacomet V, Martinelli P, Degli Antoni AM, Spinillo A, Fiscion M, Francisci D, Liuzzi G, Pinnetti C, Marconi AM, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Atazanavir and lopinavir profile in pregnant women with HIV: tolerability, activity and pregnancy outcomes in an observational national study. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;Epub 2013 Dec 25:<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt497>.
- Foglia Manzillo V, Di Muccio T, Cappiello S, Scalone A, Paparcone R, Fiorentino E, Gizzarelli M, Gramiccia M, Gradoni L, Oliva G. Prospective study on the incidence and progression of clinical signs in naive dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;7(5):e2225.
- Fontana S, Girolamo A, Stringaro A, Colone M, Scaturro M, Ricci ML, Mondello F. Uso potenziale degli oli essenziali per la prevenzione e il controllo della contaminazione da legionella pneumophila nelle acque termali [abstract]. *Natural 1* 2013;13(127):52-53.
- Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Current opinion in HIV and AIDS* 2013;8(6):591-599.
- Forte G, Bocca B, Peruzzu A, Tolu F, Asara Y, Farace C, Oggiano R, Madeddu R. Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics. *Biological trace element research* 2013;156(1-3):79-90.
- Fortes C, Mastroeni S, Sperati A, Pacifici R, Zuccaro P, Forastiere F, Agabiti N, Piras G, D'Amicis A, Shah E. Walking four times weekly for at least 15 min is associated with longevity in a Cohort of very elderly people. *Maturitas* 2013;74(3):246-251.
- Foschi R, Viviano L, Rossi S. Estimates of cancer burden in Abruzzo and Molise. *Tumori* 2013;99(3):366-373.
- Fragale A, Marsili G, Battistini A. Genetic and epigenetic regulation of Interferon Regulatory Factor expression: implications in human malignancies. *Journal of genetic syndrome & gene therapy* 2013;4(11):205.
- Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petracchia L, Fontana M, Conte S, Serio A. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):219-229.
- Franceschin M, Bombelli C, Borioni S, Bozzuto G, Eleuteri S, Mancini G, Molinari A, Armandodoriano B. A new perylene bisimide bola amphiphile: synthesis, characterization, fluorescent properties and applications as a potential probe. *New journal of chemistry* 2013;37:2166-2173.
- Franchini M, Liunbruno GM, Lanzoni M, Candura F, Vaglio S, Profili S, Calizzani G, Grazzini G. Clinical use and the Italian demand for prothrombin complex concentrates. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s94-s100.
- Franchitto A. Genome instability at common fragile sites: searching for the cause of their instability. *BioMed research international* 2013;2013:730714.
- Francisci S, Guzzinati S, Mezzetti M, Crocetti E, Giusti F, Miccinesi G, Paci E, Angiolini C, Gigli A. Cost profiles of colorectal cancer patients in Italy based on individual patterns of care. *BMC cancer* 2013;13:329.
- Francisci S, Yabroff KR, Gigli A, Mariotto AB, Mezzetti M, Lipscomb J. Advancing the science of cancer cost measurement: challenges and opportunities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):73-78.

- Franzese O, Tricarico M, Starace G, Pepponi R, Bonmassar L, Cottarelli A, Fuggetta MP. Interferon-beta combined with interleukin-2 restores human natural cytotoxicity impaired *in vitro* by ionizing radiations. *Journal of interferon and cytokine research* 2013;33(6):308-318.
- Frattini E, Balduzzi M, Antonelli F, Sorrentino E, Esposito G, Cuttone G, Romano F, Dini V, Simone G, Belli M, Campa A, Tabocchini MA. Comparison of the biological effectiveness of 45 meV C-ions and  $\gamma$ -rays in inducing early and late effects in normal human primary fibroblasts [proceedings]. *AIP Conference Proceedings* 2013;1530:205-210.
- Fusco M, De Angelis R, Senatore G, Zigon G, Rossi S. Estimates of cancer burden in Campania. *Tumori* 2013;99(3):374-381.
- Gabriele L, Schiavoni G, Mattei F, Sanchez M, Sestili P, Butteroni C, Businaro R, Mirchandani A, Niedbala W, Liew FY, Afferni C. Novel allergic asthma model demonstrates ST2-dependent dendritic cell targeting by cypress pollen. *Journal of allergy and clinical immunology* 2013;
- Galasso R, Capocaccia R, Del Riccio L, Viviano L, Matera R, Rossi S. Estimates of cancer burden in Basilicata and Calabria. *Tumori* 2013;99(3):390-398.
- Galise I, Rashid I, Cuccaro F, Bisceglia L, Coviello V, Melcarne A, Minerba S, Mincuzzi A, Assennato G, Foschi R, Rossi S, Gatta G. Estimates of cancer burden in Puglia. *Tumori* 2013;99(3):382-389.
- Galli Restà L, Piccardi M, Ziccardi L, Fadda A, Minnella AM, Marangoni D, Placidi G, Restà G, Falsini B. Early detection of central visual function decline in cone-rod dystrophy by the use of macular focal cone Electroretinogram. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54(10):6560-6569.
- Gallimberti L, Buja A, Chindamo S, Vinelli A, Lazzarin G, Scafato E, Baldo V. Energy drinks in children and early adolescents. *European journal of pediatrics* 2013;172(10):1335-1340.
- Gallo E, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Pugi A, Maggini V, Lenti MC, Lombardi N, Bonaiuti R, Lucenteforte E, Moschini M, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Surveillance to herbal products in pediatric patients in Italy [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):906-907.
- Gallo FR, Multari G, Pagliuca G, Panusa A, Palazzino G, Giambenedetti M, Petitto V, Nicoletti M. Bearberry identification by a multidisciplinary study on commercial raw materials. *Natural product research* 2013;27(8):735-742.
- Gallus S, Lugo A, Colombo P, Pacifici R, La Vecchia C. Smoking prevalence in Italy 2011 and 2012, with a focus on hand-rolled cigarettes. *Preventive medicine* 2013;56(5):314-318.
- Gallus S, Mutarak R, Franchi M, Pacifici R, Colombo P, Boffetta P, Leon ME, La Vecchia C. Why do smokers quit?. *European journal of cancer prevention* 2013;22(1):96-101.
- Galluzzo L, Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Martire S, Farchi G, Gruppo di lavoro ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging Working Group). Se la depressione s'aggrava, il rischio di morte negli anziani aumenta. *Pnei news* 2013;2(2):7-9.
- Gambino M, Binda S, Bubba L, Pellegrinelli L, Primache V, Coppola L, Battistone A, Fiore L. Quindici anni di sorveglianza delle paralisi flaccide acute (PFA) in Lombardia nell'ambito del progetto OMS di eradicazione della poliomielite [abstract]. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2013;25(3, 2 Suppl):363.
- Gardner C, Magliozzi R, Durrenberger PF, Howell OW, Rundle J, Reynolds R. Cortical grey matter demyelination can be induced by elevated pro-inflammatory cytokines in the subarachnoid space of MOG-immunized rats. *Brain* 2013;136(12):3596-3608.
- Garibaldi F, Bydzovsky P, Cisbani E, Cusanno F, De Leo R, Frullani S, Iodice M, LeRose JJ, Markowitz P, Millener DJ, Urciuoli GM, Hall A Collaboration. High resolution hypernuclear spectroscopy at Jefferson Lab Hall A. *Nuclear physics A* 2013;914:34-40.
- Garulli B, Di Mario G, Sciaraffia E, Accapezzato D, Barnaba V, Castrucci MR. Enhancement of T cell-mediated immune responses to whole inactivated influenza virus by chloroquine treatment *in vivo*. *Vaccine* 2013;31(13):1717-1724.
- Gasparini R, Bonanni P, Amicizia D, Bella A, Donatelli I, Cristina ML, Panatto D, Lai PL. Influenza epidemiology in Italy two years after the 2009-2010 pandemic. Need to improve vaccination coverage. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(3):
- Gatta G, Caldora M, Galati F, Capocaccia R. La mortalità per tumore in età pediatrica (0-19 anni) in Italia dal 1970 al 2008. *Epidemiologia e prevenzione* 2013;37(1, 1 Suppl):228-233.

- Gatta G, Ciampichini R, Bisanti L, Contiero P, Tessandori R, Baili P, Rossi S. Estimates of cancer burden in Lombardy. *Tumori* 2013;99(3):277-284.
- Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Annals of oncology* 2013;24(6):1660-1666.
- Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. Cancer burden estimates and forecasts: uses and cautions. *Tumori* 2013;99(3):439-443.
- Gatta G, Rossi S, Foschi R, Trama A, Marcos-Gragera R, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica* 2013;98(5):744-752.
- Gatta G, Trama A, Capocaccia R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. Journal of the National Cancer Institute. *Monographs* 2013;2013(46):79-87.
- Gawinecka J, Nowak M, Carimalo J, Cardone F, Asif AR, Wemheuer WM, Schulz-Schaeffer WJ, Pocchiari M, Zerr I. Subtype-specific synaptic proteome alterations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2013;37(1):51-61.
- Gentile M, Di Ciaccio P, Di Fresco M, Palazzo U, Sparacino V, Nanni Costa A. Mediterranean Transplant Network. La Rete Mediterranea per i Trapianti, un progetto di cooperazione tra i Paesi del Mediterraneo. *Trapianti* 2013;17(3):152-159.
- Geraci A. Voglia di salute: approcci non farmacologici in medicina integrata. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):7-10.
- Germinario EAP, Arcieri R, Bonati M, Zuddas A, Masi G, Vella S, Chiarotti F, Panei P, Italian ADHD Regional Reference Centers. Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth: an Italian prospective observational study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2013;23(7):440-447.
- Gesualdo F, Bongiorno D, Rizzo C, Bella A, Menichella D, Stefani S, Tozzi AE. MRSA nasal colonization in children: prevalence meta-analysis, review of risk factors and molecular genetics. *Pediatric infectious disease journal* 2013;32(5):479-485.
- Giacomozzi C, Uccioli L. Learning from experience: a simple effective protocol to test footwear prescriptions for the diabetic foot by using the Pedar system. *Journal of biomedical science and engineering* 2013;6:45-47.
- Giambi C, Donati S, Carozzi F, Salmaso S, Declich S, Ciofi Degli Atti M, Ronco G, Alibrandi MP, Brezzi S, Collina N, Franchi D, Lattanzi A, Minna MC, Nannini R, Barretta E, Burrioni E, Gillio-Tos A, Macallini V, Pierotti P, Bella A. A cross-sectional study to estimate high-risk human papillomavirus prevalence and type distribution in Italian women aged 18-26 years. *BMC infectious diseases* 2013;13(1):74.
- Giammarioli S, Boniglia C, Carratù B, Chiarotti F, Mosca M. Studi relativi all'utilizzo di integratori alimentari in Italia: il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5):3-6.
- Giammarioli S, Boniglia C, Carratù B, Ciarrocchi M, Chiarotti F, Mosca M, Sanzini E. Use of food supplements and determinants of usage in a sample Italian adult population. *Public health nutrition* 2013;16(10):1768-1781.
- Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, AMCLI-CRE Survey Participants, Pantosti A, Pagani L, Luzzaro F, Rossolini GM. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Eurosurveillance* 2013;18(22):20489.
- Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, The AMCLI-CRE Survey Participants, Pantosti A, Pagani L, Luzzaro F, Rossolini GM. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Eurosurveillance* 2013;18(22):20489.
- Gigantesco A, Del Re D, Cascavilla I. A student manual for promoting mental health among high school students. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):86-91.
- Gigantesco A, Lega I. Stress lavorativo e salute mentale. *Epidemiologia e prevenzione* 2013;37(1):67-73.
- Gigantesco A, Mirante N, Granchelli C, Diodati G, Cofini V, Mancini C, Carbonelli A, Tarolla E, Minardi V, Salmaso S, D'Argenio P. Psychopathological chronic sequelae of the 2009 earthquake in L'Aquila, Italy. *Journal of affective disorders* 2013;148(2-3):265-271.
- Gigli A, Warren JL, Yabroff KR, Francis SG, Stedman M, Guzzinati S, Giusti F, Miccinesi G, Crocetti E, Angiolini C, Mariotto AB. Initial treatment for newly diagnosed elderly colorectal cancer patients: patterns of care in Italy and the United States. Journal of the National Cancer Institute. *Monographs* 2013;2013(46):88-98.

- Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, Rosato E, Salsano F, Pisarri S, Mezzaroma I, Malorni W, Ortona E, Pierdominici M. Autoantibodies to estrogen receptor  $\alpha$  in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One* 2013;8(9):e74332.
- Giufrè M, Cardines R, Accogli M, Pardini M, Cerquetti M. Identification of Haemophilus influenzae clones associated with invasive disease a decade after introduction of H. influenzae serotype b vaccination in Italy. *Clinical and vaccine immunology* 2013;20(8):1223-1229.
- Giuliani A, Bruni R, Ciccozzi M, Lo Presti A, Equestre M, Marcantonio C, Ciccaglione AR. Amino-acid correlated mutations inside a single protein system: a new method for the identification of main coherent directions of evolutive changes. *Phylogenetics & evolutionary biology* 2013;1(2):111.
- Giuliani A, Ferrara F, Scimò M, Olivieri L, Costi U, Basso L. Adipose tissue fatty acid composition and colon cancer. A case control study. *European journal of nutrition* 2013;Epub 2013 Nov 1: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-013-0605-8>.
- Giuliani A. Editorial from Editor-in-Chief [editorial]. *Current bioinformatics* 2013;8(1):1.
- Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagno J, Maulidi M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P, Pirillo MF, Amici R, Ceffa S, Vella S, Palombi L, Marazzi MC. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. *PLoS One* 2013;8(7):e68950.
- Gladine C, Combe N, Vaysse C, Pereira B, Huertas A, Salvati S, Rossignol-Castera A, Cano N, Chardigny J. Optimized rapeseed oil enriched with healthy micronutrients: a relevant nutritional approach to prevent cardiovascular diseases. Results of the Optim'oil's randomized intervention trial. *Journal of nutritional biochemistry* 2013;24(3):544-549.
- Goldmann W, Acin C, Acutis P, Agrimi U, Andreoletti O, Barillet F, Panagiotidis CH, Peletto S, Sklaviadis T, Vaccari G, Langeveld JPM, Bossers A. Survey of caprine PRNP and SPRN allele frequencies in the European Union and their relevance for potential TSE control by selective breeding strategies in goats [abstract]. *Prión* 2013;7(Suppl):26.
- Gradassi M, Pesciaroli M, Martinelli N, Ruggeri J, Petrucci P, Hassam WH, Raffatellu M, Scaglione Frine E, Ammendola S, Battistoni A, Alborali GL, Pasquali P. Attenuated Salmonella enterica serovar Typhimurium lacking the ZnuABC transporter: an efficacious orally-administered mucosal vaccine against salmonellosis in pigs. *Vaccine* 2013;31(36):3695-3701.
- Gradoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Eurosurveillance* 2013;18(30):20539.
- Gramiccia M, Scalone A, Di Muccio T, Orsini S, Fiorentino E, Gradoni L. The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. *Eurosurveillance* 2013;18(29):20535.
- Grasselli G, Rossi S, Musella A, Gentile A, Loizzo S, Muzio L, Di Sanza C, Errico F, Musumeci G, Haji N, Fresegna D, Sepman H, De Chiara V, Furlan R, Martino G, Usiello A, Mandolesi G, Centonze D. Abnormal NMDA receptor function exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *British journal of pharmacology* 2013;168(2):502-517.
- Grasso F, Negri DRM, Mochi S, Rossi A, Cesolini A, Giovannelli A, Chiantore MV, Leone P, Giorgi C, Cara A. Successful therapeutic vaccination with integrase defective lentiviral vector expressing nononcogenic human papilloma virus E7 protein. *International journal of cancer* 2013;132(2):335-344.
- Graziani C, Mughini Gras L, Owczarek S, Dionisi AM, Luzzi I, Busani L. Distribution of Salmonella enterica isolates from human cases in Italy, 1980 to 2011. *Eurosurveillance* 2013;18(27):20519.
- Grazzini G, Bianchi M, Piccinini V, Vaglio S, Catalano L, Pupella S. Donazione e trasfusione autologa: dati nazionali 2009-2011 [abstract]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s70-s71.
- Grazzini G, Ceccarelli A, Calteri D, Catalano L, Calizzani G, Cicchetti A. Sustainability of a public system for plasma collection, contract fractionation and plasma-derived medicinal product manufacturing. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s138-s147.
- Grazzini G, Mannucci PM, Oleari F. Plasma-derived medicinal products: demand and clinical use [editorial]. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s2-s5.
- Grazzini G, Mannucci PM, Oleari F. Plasma-derived medicinal products: demand and clinical use [editorial]. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s2-s5.

- Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Rapicetta M, Ciccaglione AR, Chionne P, Madonna E, Costantino A, De Sarro G, Focà A, Lentini M, Staltari O, SersalÈs Study Group. Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Digestive and liver disease* 2013;45(5):403-407.
- Guida V, Ferese R, Rocchetti M, Bonetti M, Sarkozy A, Cecchetti S, Gelmetti V, Lepri F, Copetti M, Lamorte G, Digilio MC, Marino B, Zaza A, den Hertog J, Dallapiccola B, De Luca A. A variant in the carboxyl-terminus of connexin 40 alters GAP junctions and increases risk for tetralogy of Fallot. *European journal of human genetics* 2013;21(1):69-75.
- Gulan LR, Bochicchio F, Carpentieri C, Milic GA, Stajic J, Krstic DZ, Stojanovska ZA, Nikezic DR, Zunic ZS. High annual radon concentration in dwellings and natural radioactivity content in nearby soil in some rural areas of Kosovo and Metohija. *Nuclear technology & radiation protection* 2013;28(1):60-67.
- Gumina S, Arceri V, Carbone S, Albino P, Passaretti D, Campagna V, Fagnani C, Postacchini F. The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2013;22(2):229-232.
- Gunnar A, Tomuzia K, Löfström C, Appel B, Bano L, Keremidis H, Knuttson R, Leijon M, Lövgren SE, De Medici D, Menrath A, Van Rotterdam BJ, Wisselink HJ, Barker GC. Separated by a common language: awareness of term usage differences between languages and disciplines in biopreparedness. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(Suppl 1):S276-S285.
- Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, et al, Tosti ME. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *Journal of viral hepatitis* 2013;20(2 Suppl):1-20.
- Hensgens MPM, Keessen EC, Spigaglia P, Barbanti F, Sanders IMJG, Kuijper EJ, Lipman LJA. Antimicrobial susceptibility profiles of human and piglet *Clostridium difficile* PCR-ribotype 078. *Antimicrobial resistance and infection control* 2013;2(1):14.
- Herzke D, Huber S, Bervoets L, D'Hollander W, Hajslova J, Pulkrabova J, Brambilla G, De Filippis SP, Klenow S, Heinemeyer G, de Voogt P. Perfluorinated alkylated substances in vegetables collected in four European countries; occurrence and human exposure estimations. *Environmental science and pollution research* 2013;20(11):7930-7939.
- Hlouskova V, Hradkova P, Poustka J, Brambilla G, De Filippis SP, D'Hollander W, Bervoets L, Herzke D, Huber S, de Voogt P, Pulkrabova J. Occurrence of perfluoroalkyl substances (PFASs) in various food items of animal origin collected in four European countries. Food additives & contaminants. Part A, *Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2013;30(11):1918-1932.
- Hong E, Hedberg ST, Abad R, Fazio C, Enriquez R, Deghmane AE, Jolley K, Stefanelli P, Unemo M, Vazquez JA, Veyer FJ, Taha M-K. Target gene sequencing to define the susceptibility of *Neisseria meningitidis* to ciprofloxacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(4):1961-1964.
- Horvath K, Angeletti R, Nascetti G, Carere C. Invertebrate welfare: an overlooked issue. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):9-17.
- Hricik T, Federici G, Zeuner A, Alimena G, Tafuri A, Tirelli V, Varricchio L, Masiello F, Ciaffoni F, Vaglio S, Petricoin EF, Girelli G, Levine RL, Franco Migliaccio AR. Transcriptomic and phospho-proteomic analyzes of erythroblasts expanded *in vitro* from normal donors and from patients with polycythemia vera. *American journal of hematology* 2013;88(9):723-729.
- Huang H, Michetti C, Busnelli M, Managò F, Sannino S, Scheggia D, Giancardo L, Sona D, Murino V, Chini B, Scattoni ML, Papaleo F. Chronic and acute intranasal oxytocin produce divergent social effects in mice. *Neuropsychopharmacology* 2013;Epub 2013 Nov 4:<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.310>.
- Iacobino A, Scalfaro C, Franciosa G. Structure and genetic content of the megaplasmids of neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* type E strains from Italy. *PLoS One* 2013;8(8):e71324.
- Ianiro G, Delogu R, Camilloni B, Lorini C, Ruggeri FM, Fiore L. Detection of unusual G6 rotavirus strains in Italian children with diarrhoea during the 2011 surveillance season. *Journal of medical virology* 2013;85(10):1860-1869.
- Ianiro G, Heylen E, Delogu R, Zeller M, Matthijssens J, Ruggeri FM, Van Ranst M, Fiore L. Genetic diversity of G9P[8] rotavirus strains circulating in Italy in 2007 and 2010 as determined by whole genome sequencing. *Infection genetics and evolution* 2013;16:426-432.
- Ianniti RG, Casagrande A, De Luca A, Cunha C, Sorci G, Riuzzi F, Borghi M, Galosi C, Massi-Benedetti C, Oury TD, Cariani L, Russo M, Porcaro L, Colombo C, Majo F, Lucidi V, Fiscarelli E, Ricciotti G, Lass-Flörl C, Ratclif

- L, Esposito A, De Benedictis FM, Donato R, Carvalho A, Romani L. Hypoxia promotes danger-mediated inflammation via receptor for advanced glycation end products in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;188(11):1338-1350.
- Iannitti RG, Carvalho A, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Casagrande A, Zelante T, Vacca C, Fallarino F, Puccetti P, Massi-Benedetti C, Defilippi G, Russo M, Porcaro L, Colombo C, Ratclif L, De Benedictis FM, Romani L. Th17/Treg imbalance in murine cystic fibrosis is linked to indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency but corrected by kynurenes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187(6):609-620.
- Iavarone I, Pirastu R, Minelli G, Comba P. La salute infantile nei siti inquinati italiani. *Epidemiologia e prevenzione* 2013;37(1, Suppl 1):255-260.
- Ilescu MA, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F, SIDDHARTA Collaboration. Kaon-nucleon strong interaction in kaonic atoms: the SIDDHARTA Program. *Few-body systems* 2013;54(7-10):1123-1126.
- Inglese M, Cattani G, Di Menno di Bucchianico A. Car commuters' personal exposure to ultrafine particles. *Environmental engineering and management journal* 2013;12(s11):217-220.
- Ingresso L, D'Ancona F, Pantosti A. EPIET ed EUPHEM: i programmi di formazione europea dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5):7-10.
- Iudicello S, Fadda A. A road map to a comprehensive regulation on ventilation technology for operating rooms. *Infection control and hospital epidemiology* 2013;34(8):858-860.
- Izzo P, D'Ilio S, Calà P. Il portale di informazioni per l'implementazione del regolamento REACH (RIPE). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(1):16-19.
- Kaihu Y, Knud P, Maione D, Rinaudo CD, Baldassarri L, Telford JL, Sørensen UBS, DEVANI Study Group, Kilian M. Capsular gene typing of streptococcus agalactiae compared to serotyping by latex agglutination. *Journal of clinical microbiology* 2013;51(2):503-507.
- Khouadja S, Suffredini E, Spagnoletti M, Croci L, Colombo MM, Amina B. Presence of pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in waters and seafood from the Tunisian Sea. *World journal of microbiology & biotechnology* 2013;29(8):1341-1348.
- Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz IA, Jiménez-Jorge S, Horvath JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, Gluchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Eurosurveillance* 2013;18(5):20390.
- Klenow S, Heinemeyer G, Brambilla G, Dellatte E, Herzke D, de Voogt P. Dietary exposure to selected perfluoroalkyl acids (PFAAs) in four European regions. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2013;30(12):2141-2151.
- Knuttsson G, Della Seta M. MeSH-related activities - The MeSH Special Interest Group 2012-2013. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2013;9(3):47-48.
- Kokkinos PA, Ziros PG, Monini M, Lampropoulou P, Karampini A, Papachatzis E, Mantagos S, Ruggeri FM, Vantarakis A. Rare types of rotaviruses isolated from children with acute gastroenteritis in Patras, Greece. *Intervirology* 2013;56(4):237-241.
- Koluman A, Melikoglu Golcu B, Okan D, Ozkok S, Anniballi F. Clostridium botulinum in honey: prevalence and antibiotic susceptibility of isolated strains. *Turkish journal of veterinary & animal sciences* 2013;37:706-711.
- Kuhnert R, Spila Alegiani S, Scalia Tomba G, Traversa G, Venneman M, Hecker H. The association between multidose vaccinations and death: comparing case series methods when the first exposure changes the general risk of an event. *Statistical methods and applications* 2013;22(4):573-587.
- Kulka U, Ainsbury EA, Atkinson M, Barquinero JF, Bassinet C, Barrios L, Beinke C, Cucu A, Darroudi F, Fattibene P, Gil O, Gregoire E, Hadjidekova VV, Haghdoost S, Herranz R, Jaworska A, Lindholm C, Mkacher R, Mört S, Montoro A, Moquet J, Moreno M, Ogbazghi A, Oestreicher U, Palitti F, Pantelias G, Popescu I, Prieto MJ, Romm H, Rothkamm K, Sabatier L, Sommer S, Terzoudi G, Testa A, Thierens H, Trompier F, Turai I, Vandersickel V, Vaz P, Voisin P, Vral A, Ugletveit F, Wieser A, Woda C, Wojcik A. RENEB - Realizing the European Network of Biological Dosimetry [abstract]. Challenge. *CBRN Medical Defense International* 2013;Apr(Special ed):11.

- La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, Di Bonito P. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. *PLoS One* 2013;8(1):e52391.
- La Rosa G, Fratini M, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M. Viral infection acquired indoors through airborne, droplet or contact transmission. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):124-132.
- Lacivita E, Di Pilato P, Stama Madia L, Colabufo NA, Berardi F, Perrone R, De Filippis B, Laviola G, Adriani W, Niso M, Leopoldo M. Novel highly potent serotonin 5-HT7 receptor ligands: structural modifications to improve pharmacokinetic properties. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2013;23(22):6083-6086.
- Lagorio S, Ferrante D, Ranucci A, Negri S, Sacco P, Rondelli R, Cannizzaro S, Torregrossa MV, Cocco P, Forastiere F, Miligi L, Bisanti L, Magnani C. Exposure to benzene and childhood leukaemia: a pilot case-control study. *BMJ open* 2013;3(2):e002275.
- Lalle M, Leptourgidou F, Camerini S, Pozio E, Skoulakis EMC. Interkingdom complementation reveals structural conservation and functional divergence of 14-3-3 proteins. *PLoS One* 2013;8(10):e78090.
- Lamberti A, Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Baglio G, Senatore S, Lauria L, Bonciani M, Silani MT, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008-2009, Gruppo OKkio alla SALUTE 2010. Sviluppare nuove alleanze per promuovere salute: il ruolo della scuola e della sanità nel favorire una corretta alimentazione dei bambini. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(4):i-ii.
- Lancioti A, Brignone MS, Bertini E, Petrucci TC, Aloisi F, Ambrosini E. Astrocytes: emerging stars in leukodystrophy pathogenesis. *Translational neuroscience* 2013;4(2):144-164.
- Lanzoni M, Biffoli C, Candura F, Calizzani G, Vaglio S, Grazzini G. Plasma-derived medicinal products in Italy: information sources and flows. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s13-s17.
- Lanzoni M, Candura F, Calizzani G, Biffoli C, Grazzini G. Public expenditure for plasma-derived and recombinant medicinal products in Italy. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s110-s117.
- Larsen PS, Kamper-Jørgensen M, Adamson A, Barros H, Bonde JP, Brescianini S, et al. Pregnancy and birth cohort resources in Europe: a large opportunity for aetiological child health research. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2013;27(4):393-414.
- Lauria L, Bonciani M, Spinelli A, Grandolfo M. Inequalities in maternal care in Italy: the role of socioeconomic and migrant status. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):209-218.
- Lazzeri G, Giacchi MV, Dalmasso P, Vieno A, Nardone P, Lamberti A, Spinelli A, Cavallo F, HBSC 2010 Group. The methodology of the Italian HBSC 2010 study (Health Behaviour in School-aged Children). *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2013;25(3):225-233.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G, ESPEPES-SLEP-JSPE-APEG-ISPAAE, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;Epub 2013 Jan 21:<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1891>.
- Levi Setti PE, Borini A, Vigilano V, De Luca R, Bolli S, Scaravelli G. The contribution of Italian ART register to the development and practice of oocyte cryopreservation: data 2005-2011 [abstract]. *Fertility and sterility* 2013;100(3 Suppl):S14.
- Levi Setti PE, Patrizio P, Porcu E, Vigilano V, De Luca R, Scaravelli G. Oocyte slow freezing and oocyte vitrification: data from the Italian ART register 2007-2011 [abstract]. *Fertility and sterility* 2013;100(3 Suppl):S107.
- Lipscomb J, Yabroff KR, Hornbrook MC, Gigli A, Francis SG, Krahan M, Gatta G, Trama A, Ritzwoller DP, Durand-Zaleski I, Salloum R, Chawla N, Angiolini C, Crocetti E, Giusti F, Guzzinati S, Mezzetti M, Miccinesi G, Mariotto AB. Comparing cancer care, outcomes, and costs across health systems: charting the course. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2013;2013(46):124-130.
- Liumbruno GM, Franchini M, Lanzoni M, Candura F, Vaglio S, Profili S, Catalano L, Facco G, Pupella S, Calizzani G, Grazzini G. Clinical use and the Italian demand for antithrombin. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s86-s93.
- Luzzi G, Pinnetti C, Floridia M, Tamburrini E, Masuelli G, Dalzero S, Sansone M, Giacomet V, Degli Antoni AM, Guaraldi G, Meloni A, Maccabruni A, Alberico S, Portelli V, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy outcomes in HIV-infected women of advanced maternal age. *HIV clinical trials* 2013;14(3):110-119.

- Loghi M, D'Errico A, Spinelli A, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S. *Trent'anni di declino dell'aborto volontario in Italia*. [www.neodemis.it](http://www.neodemis.it) 2013;01/05/2013:1-3.
- Loizzo S, Rimondini-Giorgini R, Travaglione S, Fabbri A, Guidotti M, Ferri A, Campana G, Fiorentini C. CNF1 increases brain energy level, counteracts neuroinflammatory markers and rescues cognitive deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8(5):e65898.
- Lombardo FL, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 2013;8(5):e63675.
- Londi I, Fanucchi T, Magri G, Alunni F, Spampinato M, Patussi V, Testino G, Scafato E. Alcohol and the workplace: the experience of Tuscan Alcoholological Centre (CAR) training and early identification and brief intervention methodology [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A42.
- Longhi S, Tosti ME, de Waure C, Filia A, Mele A, Ricciardi W. Evaluation of the Italian sentinel surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA) [abstract]. *European journal of public health* 2013;23(1 Suppl):181.
- Luca V, Stringaro A, Colone M, Pini A, Mangoni ML. Esculentin(1-21), an amphibian skin membrane-active peptide with potent activity on both planktonic and biofilm cells of the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Cellular and molecular life sciences* 2013;70(15):2773-2786.
- Lucatelli P, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Giannoni MF, Gazzetti M, Boatta E, Zini C, Cotichini R, Baracchini C, Meneghetti G, Nisticò L, Fagnani C, Karlinger K, Horvath T, Molnar AA, Garami Z, Medda E, Stazi MA, Berdzi V, Fanelli F. Genetic and environmental effects on carotid flow velocities: an international twin study. *Atherosclerosis* 2013;231(2):205-210.
- Lucentini L, Aureli F, Crebelli R, Cubadda F, D'Amato M, La Sala L, Ottaviani M, Veschetti E, Mantovani A. Esposizione ad arsenico attraverso acqua e alimenti in aree a rischio: il caso del Lazio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(2):11-16.
- Lulli V, Romania P, Morsilli O, Cianciulli P, Gabbianelli M, Testa U, Giuliani A, Marziali G. MicroRNA-486-3p regulates  $\gamma$ -globin expression in human erythroid cells by directly modulating BCL11A. *PLoS One* 2013;8(4):e60436.
- Lulli V, Romania P, Morsilli O, Cianciulli P, Gabbianelli M, Testa U, Giuliani A, Marziali G. MicroRNA-486-3p regulates  $\beta$ -globin expression in human erythroid cells by directly modulating BCL11A. *PLoS One* 2013;8(4):e60436.
- Lunelli A, Rizzo C, Puzelli S, Bella A, Montomoli E, Rota MC, Donatelli I, Pugliese A. Understanding the dynamics of seasonal influenza in Italy: incidence, transmissibility and population susceptibility in a 9-year period. *Influenza and other respiratory viruses* 2013;7(3):286-295.
- Luzi AM, Colucci A, Mulieri I, D'Amato S, Taglieri FM, Gallo P, Rezza G. Convegno La copertura vaccinale nelle popolazioni migranti e nelle popolazioni marginali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(10):7-10.
- Luzi AM, Colucci A, Schwarz M, Pasqualino G, Pugliese L, Pompa MG, Rezza G, Suligoi B. L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(4):14-16.
- Mabile L, Dagleish R, Thorisson Gudmundur A, Deschênes M, Hewitt R, Carpenter J, Bravo E, Filocamo M, Gourraud PA, Harris JR, Hofman P, Kauffmann F, Muñoz-Fernández MA, Pasterk M, Cambon-Thomsen A, BRIF Working Group. Quantifying the use of bioresources for promoting their sharing in scientific research. *GigaScience* 2013;2(1):7.
- Machens A, Gesualdo F, Rizzo C, Tozzi AE, Barrat A, Cattuto C. An infectious disease model on empirical networks of human contact: bridging the gap between dynamic network data and contact matrices. *BMC infectious diseases* 2013;13:185.
- Macri S, Ceci C, Altabella L, Canese R, Laviola G. The Directive 2010/63/EU on animal experimentation may skew the conclusions of pharmacological and behavioural studies. *Scientific reports* 2013;3:2380.
- Macri S, Lanuzza L, Merola G, Ceci C, Gentili S, Valli A, Macchia T, Laviola G. Behavioral responses to acute and sub-chronic administration of the synthetic cannabinoid JWH-018 in adult mice prenatally exposed to corticosterone. *Neurotoxicity research* 2013;24(1):15-28.
- Macri S, Onori MP, Laviola G. Theoretical and practical considerations behind the use of laboratory animals for the study of Tourette syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2013;37(6):1085-1100.
- Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Farace C, Forte G, Bocca B. Blood biomonitoring of metals in subjects living near abandoned mining and active industrial areas. *Environmental monitoring and assessment* 2013;185(7):5837-5846.

- Maggini M, Raschetti R. Sperimentazioni pre-registrative: una conoscenza provvisoria? [editorial]. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(6):223-224.
- Magliozzi R, Serafini B, Rosciarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, Aloisi F. B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2013;72(1):29-41.
- Magurano F, Fortuna C, Baggieri M, Filia A, Benedetti E, Bucci P, Marchi A, Nicoletti L. Molecular epidemiology of measles virus in Italy during 2008. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):50-55.
- Maisetta G, Vitali A, Scorciapino MA, Rinaldi AC, Petruzzelli R, Brancatisano FL, Esin S, Stringaro A, Colone M, Luzi C, Bozzi A, Campa M, Batoni G. pH-dependent disruption of Escherichia coli ATCC 25922 and model membranes by the human antimicrobial peptides hepcidin 20 and 25. *FEBS journal* 2013;280(12):2842-2854.
- Mallone S, De Angelis R, van der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Gatta G, Capocaccia R, RARECARE Working Group. Methodological aspects of estimating rare cancer prevalence in Europe: the experience of the RARECARE project. *Cancer epidemiology* 2013;37(6):850-856.
- Mancinelli R, Barlocchi E, Ciprotti M, Senofonte O, Fidente RM, Draisci R, Attilia ML, Vitali M, Fiore M, Ceccanti M. Blood thiamine, zinc, selenium, lead and oxidative stress in a population of male and female alcoholics: clinical evidence and gender differences. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):65-72.
- Mancinelli R. Donne e alcol: problemi emergenti in clinica e ricerca. *Biologi italiani* 2013;43(6):28-35.
- Mancinelli R. Gender differences in alcohol-related impairment: a critical review. *OA Alcohol* 2013;1(1):8.
- Mancini F, Toma L, Ciervo A, Di Luca M, Faggioni G, Lista F, Rezza G. Virus investigation in ticks from migratory birds in Italy. *New microbiologica* 2013;36(4):433-434.
- Mancini FR, Bella A, Graziani C, Marianelli C, Mughini Gras L, Pasquali P, Pompa MG, Rizzo C, Rizzuto E, Busani L. Trends of human brucellosis in Italy, 1998-2010. *Epidemiology and infection* 2013;Epub 2013 18 Sep:<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268813002227>.
- Mancuso M, Caruso G, Adone R, Genovese L, Crisafi E, Zaccone R. Detection of Photobacterium damsela subsp. piscicida in seawaters by fluorescent antibody. *Journal of applied aquaculture* 2013;25(4):337-345.
- Mangione F, Meleo D, Talocco M, Pecci R, Bedini R. Comparative evaluation of the accuracy of linear measurements between cone beam computed tomography and 3D microtomography. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):261-265.
- Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcocchia D, Gilardi E, Di Virgilio A, Eusepi A, Mantovani A, Olivieri A. Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food and chemical toxicology* 2013;59:261-271.
- Maranghi F, Tassinari R, Mantovani A. Toxicological assessment of drugs that affect the endocrine system in puberty-related disorders. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2013;
- Maranghi F, Tassinari R, Moracci G, Altieri I, Rasinger JD, Carroll TS, Hogstrand C, Lundebye AK, Mantovani A. Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD); comparative assessment of effects in potential target tissues. *Food and chemical toxicology* 2013;56:443-449.
- Marangoni D, Falsini B, Piccardi M, Ambrosio L, Minnella AM, Savastano MC, Bisti S, Maccarone R, Fadda A, Mello E, Concolino P, Capoluongo E. Functional effect of Saffron supplementation and risk genotypes in early age-related macular degeneration: a preliminary report. *Journal of translational medicine* 2013;11:228.
- Maraschini A, D'Errigo P, Casali G, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F. Risk stratification models in elderly patients: recalibrating or remodeling? *Acta cardiologica* 2013;68(1):11-18.
- Marchei E, De Orsi D, Guarino C, Dorato S, Pacifici R, Pichini S. Measurement of iodide and caffeine content in cellulite reduction cosmetic products sold in the European market. *Analytical methods* 2013;5(2):376.
- Marchei E, Papaseit E, Garcia-Algar O, Bilbao A, Farrè M, Pacifici R, Pichini S. Sweat testing for the detection of atomoxetine from paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder: application to clinical practice. *Drug testing and analysis* 2013;5(3):191-195.
- Marco EM, Scattoni ML, Rapino C, Ceci C, Chaves N, Macri S, Maccarrone M, Laviola G. Emotional, endocrine and brain anandamide response to social challenge in infant male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(10):2152-2162.

- Marcon F, Carotti D, Andreoli C, Siniscalchi E, Leopardi P, Caiola S, Biffoni M, Zijno A, Medda E, Nisticò L, Rossi S, Crebelli R. DNA damage response in monozygotic twins discordant for smoking habits. *Mutagenesis* 2013;28(2):135-144.
- Marianecchi C, Rinaldi F, Ingallina C, Passeri D, Sorbo A, Rossi M, Carafa M. Smart magnetic nanovesicles for theranostic application: preparation and characterization. *Nuovo cimento della società italiana di fisica. C* 2013;36 C(2):103-110.
- Marini G, Salerno P, Sorrentino E, Monterosso D, Di Giacomo I. Un intervento di emergenza per arresto cardiaco in ambito occupazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 26/11). p.11-15.
- Marinozzi F, Bini F, Marinozzi A, Zuppante F, De Paolis A, Pecci R, Bedini R. Technique for bone volume measurement from human femur head samples by classification of micro-CT image histograms. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):300-305.
- Mariotti S, Pardini M, Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Fraziano M, Lozupone F, Meschini S, Nisini R. Dormant mycobacterium tuberculosis fails to block phagosome maturation and shows unexpected capacity to stimulate specific human T lymphocytes. *Journal of immunology* 2013;191(1):274-282.
- Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Gradoni L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Medical and veterinary entomology* 2013;27(2):123-147.
- Marsili D, Comba P. Asbestos case and its current implications for global health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):249-251.
- Martinelli-Boneschi F, Giacalone G, Magnani G, Biella G, Coppi E, Santangelo R, Brambilla P, Esposito F, Lupoli S, Clerici F, Benussi L, Ghidoni R, Galimberti D, Squitti R, Confaloni A, Bruno G, Pichler S, Mayhaus M, Riemenschneider M, Mariani C, Comi G, Forloni G, Franceschi M, Albani D, Binetti G, Scarpini E. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease: a genome-wide association study of response to cholinesterase inhibitors. *Neurobiology of aging* 2013;34(6):1711.e7-1711.e13.
- Martini F, Mazzoni E, Corallini A, Taronna A, Querzoli P, Magri E, Marci R, Dolcetti R, Rezza G, Barbanti-Brodano G, Tognon M. Breast cancer and Simian virus 40 infection [letter]. *Epidemiology* 2013;24(3):464-465.
- Martino A, Ettore M, Musilli M, Lorenzetto E, Buffelli M, Diana G. Rho GTPase-dependent plasticity of dendritic spines in the adult brain. *Frontiers in cellular neuroscience* 2013;7:62.
- Martino D, Laviola G. The multifaceted nature of Tourette syndrome: pre-clinical, clinical and therapeutic issues [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2013;37(6):993-996.
- Martire A, Peppone R, Domenici MR, Ferrante A, Chiodi V, Popoli P. BDNF prevents NMDA-induced toxicity in models of Huntington's disease: the effects are genotype specific and adenosine A2A receptor is involved. *Journal of neurochemistry* 2013;125(2):225-235.
- Mascarello M, Deiana ML, Maurel C, Lucarelli C, Luzzi I, Luzzati R. Cholera with severe renal failure in an Italian tourist returning from Cuba, July 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(35):20572.
- Masiello F, Tirelli V, Sanchez M, van den Akker E, Girelli G, Marconi M, Villa MA, Rebulli P, Hashmi G, Whitsett C, Migliaccio AR. Mononuclear cells from a rare blood donor, after freezing under good manufacturing practice conditions, generate red blood cells that recapitulate the rare blood phenotype. *Transfusion* 2013;Epub 2013 Sep 4:<http://dx.doi.org/10.1111/trf.12391>.
- Massari S, Nannetti G, Goracci L, Sancineto L, Muratore G, Sabatini S, Manfroni G, Mercorelli B, Cecchetti V, Facchini M, Palù G, Cruciani G, Loregian A, Tabarrini O. Structural investigation of cycloheptathiophene-3-carboxamide derivatives targeting influenza virus polymerase assembly. *Journal of medicinal chemistry* 2013;56(24):10118-10131.
- Mattei R, Creti R, Nardone M. Using selective chromogenic plates to optimize isolation of group B Streptococcus in pregnant women. *Microbiologia medica* 2013;28(3):164-167.
- Matteucci A, Gaddini L, Macchia G, Varano M, Petrucci TC, Macioce P, Malchiodi Albedi F, Ceccarini M. Developmental expression of dysbindin in Muller cells of rat retina. *Experimental eye research* 2013;116C:1-8.
- Mattia M, Pani P, Mirabella G, Costa S, Del Giudice P, Ferraina S. Heterogeneous attractor cell assemblies for motor planning in premotor cortex. *Journal of neuroscience* 2013;33(27):11155-11168.
- Maugeri-Saccà M, Bartucci M, De Maria R. Checkpoint kinase 1 inhibitors for potentiating systemic anticancer therapy. *Cancer treatment reviews* 2013;39(5):525-533.

- Maugeri-Saccà M, Coppola V, De Maria R, Bonci D. Functional role of MicroRNAs in prostate cancer and therapeutic opportunities. *Critical reviews in oncogenesis* 2013;18(4):303-315.
- Mays CE, Kim C, Haldiman T, van der Merwe J, Lau A, Di Bari MA, Agrimi U, Kong Q, Langeveld JPM, McKenzie D, Westaway D, Safar JG. Preclinical downregulation of PrPC precursor suggests a fundamental mechanism for the slow progression of prion infections [abstract]. *Prion* 2013;7(Suppl):42-43.
- Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, Rossi C, Tartaglia M. GH therapy and first final height data in Noonan-Like Syndrome with loose anagen hair (Mazzanti Syndrome). *American journal of medical genetics. Part A* 2013;161A(11):2756-2761.
- Mazzei F, Viel A, Bignami M. Role of MUTYH in human cancer. *Mutation research-fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 2013;743-744:33-43.
- Mele A, D'Angelo F, De Masi S. Come il Sistema Nazionale delle Linee Guida sforna evidenze per la pratica clinica. *Aboutpharma* 2013;110(lug-ago):27-29.
- Memo L, Gnoato E, Pichini S, Tarani L. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. *Early human development* 2013;89(1 Suppl):S40-S43.
- Menard D, Chan Ernest R, Benedet C, Ratsimbaoa A, Kim S, Chim P, Do C, Witkowski B, Durand R, Thellier M, Severini C, Legrand E, Musset L, Nour BYM, Mercereau-Puijalon O, Serre D, Zimmerman PA. Whole genome sequencing of field isolates reveals a common duplication of the duffy binding protein gene in malagasy *Plasmodium vivax* strains. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;7(11):e2489.
- Menniti Ippolito F, Raschetti R, Scarpa B, Dalfrà S, De Iuri L, Firenzuoli F, Valeri A, Mazzanti G, Moro PA, Calapai G, Zuccotti GV, Colombo ML, Bruno B, Santuccio C. A shared surveillance of suspected adverse reactions to natural products: the Italian system [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):890.
- Merker M, Kohl TA, Roetzer A, Truebe L, Richter E, Rusch-Gerdes S, Fattorini L, Oggioni MR, Cox H, Varaine F, Niemann S. Whole genome sequencing reveals complex evolution patterns of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains in patients. *PLoS One* 2013;8(12):e82551.
- Merler S, Ajelli M, Camilloni B, Puzelli S, Bella A, Rota MC, Tozzi AE, Muraca M, Meledandri M, Iorio AM, Donatelli I, Rizzo C. Seroepidemiological study of the pandemic influenza A/H1N1pdm in Italy: age, risk and susceptibility of the population. *PLoS One* 2013;8(10):e74785.
- Migliaccio AR. A niche for every cell, for every function [editorial]. *Haematologica* 2013;98(11):1660-1663.
- Migliaccio G, de Man FH, Ussi AE. Boost to translational medicine in Europe [letter]. *Nature* 2013;497(7451):565.
- Mignini F, Sabbatini M, Pascucci C, Petrelli F, Grappasonni I, Vanacore N. Pharmaco-epidemiological description of the Marche region (central Italy) population treated with the antipsychotic drug olanzapine. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):42-49.
- Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, Legittimo P, Rondelli R, Bisanti L, Zambon P, Cannizzaro S, Kirchmayer U, Cocco P, Celentano E, Assennato G, Merlo DF, Mosciatti P, Minelli L, Cuttini M, Torregrossa MV, Lagorio S, Haupt R, Risica S, Polichetti A, SETIL Working Group, Magnani C. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occupational and environmental medicine* 2013;70(9):648-655.
- Minardi V, Ferrante G, Possenti V, Quarchioni E, Masocco M, D'Argenzio A, Braggion M, Campostrini S, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. PASSI. Negli ultimi anni si riduce la prevalenza di fumatori in Italia [abstract]. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(2-3):187.
- Minelli G, Conti S, Manno V, Olivieri A, Ascoli V. The geographical pattern of thyroid cancer mortality between 1980 and 2009 in Italy. *Thyroid* 2013;23(12):1-10.
- Minelli G, Manno V, Minardi V, Lombardo FL. La mortalità per obesità in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(6):iii-iv.
- Minghetti L, Greco A, Zanardo V, Suppiej A. Early-life sex-dependent vulnerability to oxidative stress: the natural twinning model. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2013;26(3):259-262.
- Miniero R, Beccaloni E, Carere M, Ubaldi A, Mancini L, Marcheggiani S, Cicero MR, Scenati R, Lucchetti D, Ziemacki G, De Felip E. Mercury (Hg) and methyl mercury (MeHg) concentrations in fish from the coastal lagoon of Orbetello, central Italy. *Marine pollution bulletin* 2013;76(1-2):365-369.
- Minutillo A, Zuccaro P. Commentary on Stakeholders' role in contemporary Substitute drug prescribing policies in Italy" by Franca Beccaria and Sara Rolando. *Substance use & misuse* 2013;48(11):1065-1066.

- Mladenova Z, Buttinelli G, Dikova A, Stoyanova A, Troyancheva M, Komitova R, Stoycheva M, Pekova L, Parmakova k, Fiore L. Aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 30 in two regions in Bulgaria, May-August 2012. *Epidemiology and infection* 2013;1-7.
- Molinari A, Calcabrini A, Bozzuto G, Colone M, Toccaceli L, Diociaiuti M, Stringaro A. Effetto dell'olio essenziale di melaleuca alternifolia sulla crescita e l'invasione delle cellule tumorali [abstract]. *Natural 1* 2013;13(127):59-60.
- Mollica A, Costante R, Stefanucci A, Pinnen F, Lucente G, Fidanza S, Pieretti S. Antinociceptive profile of potent opioid peptide AM94, a fluorinated analogue of biphalin with non-hydrazine linker. *Journal of peptide science* 2013;19(4):233-239.
- Mollica A, Costante R, Stefanucci A, Pinnen F, Luisi G, Pieretti S, Borsodi A, Bojnik E, Sándor B. Hybrid peptides endomorphin-2/DAMGO: design, synthesis and biological evaluation. *European journal of medicinal chemistry* 2013;68:167-177.
- Mollica A, Pinnen F, Costante R, Locatelli M, Stefanucci A, Pieretti S, Peg D, Lai J, Rankin D, Porreca F, Hruby VJ. Biological active analogues of the opioid peptide biphalin: mixed  $\alpha/\beta(3)$ -peptides. *Journal of medicinal chemistry* 2013;56(8):3419-3423.
- Monaco M, Pedroni P, Sanchini A, Bonomini A, Indelicato A, Pantosti A. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* responsible for human colonization and infection in an area of Italy with high density of pig farming. *BMC infectious diseases* 2013;13:258.
- Mondello F, Girolamo A, Fontana S, Ricci ML, Colone M, Stringaro A. Potenziali strategie preventive della legionellosi con gli oli essenziali e i loro componenti. *Natural 1* 2013;(Apr):38-42.
- Mondello F, Monaco M, Girolamo A, Di Vito M, Recchia S, Pantosti A. Focus sull'olio essenziale di *Trachyspermum ammi* L.: un potenziale agente terapeutico nella lotta alle infezioni da *Staphylococcus aureus* [abstract]. *Natural 1* 2013;13(127):60.
- Mondello F. Attualità e prospettive sulle potenzialità antimicrobiche degli oli essenziali [abstract]. *Bollettino della SIM* 2013;(Ott):10.
- Mondello F. Viaggio nelle "altre medicine": prospettive per una medicina integrata. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(1):11-15.
- Montano Remacha MdC, Sisto A, Giambi C, D'Ancona F. Klebsiella pneumoniae resistance to carbapenems in Italy: epidemiology, surveillance and control measures. *Infectio.ro* 2013;35(3):22-25.
- Morelli S, D'Avenio G, Maccioni G, Giansanti D, Daniele C, Pisotta I, Sylos Labini F, La Scaleia V, Ivanenko YP, Molinari M, Grigioni M. Innovazione nei dispositivi medici: l'esoscheletro ovvero arriverci sedia a rotelle? Il progetto Mindwalker. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(1):3-8.
- Morini L, Marche E, Tarani L, Trivelli M, Rapisardi G, Elicio MR, Ramis J, Garcia-Algar O, Memo L, Pacifici R, Groppi A, Danesino P, Pichini S. Testing ethylglucuronide in maternal hair and nails for the assessment of fetal exposure to alcohol: comparison with meconium testing. *Therapeutic drug monitoring* 2013;35(3):402-407.
- Moschella F, Torelli GF, Valentini M, Urbani F, Buccione C, Petrucci MT, Natalino F, Belardelli F, Foà R, Proietti E. Cyclophosphamide induces a IFN-I-associated sterile inflammatory response signature in cancer patients' blood cells: implications for cancer chemoimmunotherapy. *Clinical cancer research* 2013;19(15):4249-4261.
- Mughini Gras L, Barrucci F, Smid JH, Graziani C, Luzzi I, Ricci A, Barco L, Rosmini R, Havelaar AH, van Pelt W, Busani L. Attribution of human *Salmonella* infections to animal and food sources in Italy (2002-2010): adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution models. *Epidemiology and infection* 2013;Epub 2013 Aug 7:<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268813001829>.
- Mughini Gras L, Graziani C, Biorci F, Pavan A, Magliola R, Ricci A, Gilli G, Busani L. Surveillance of acute infectious gastroenteritis (1992–2009) and food-borne disease outbreaks (1996–2009) in Italy, with a focus on the Piedmont and Lombardy regions. *Eurosurveillance* 2013;17(8):20098.
- Mughini Gras L, Mulatti P, Severini F, Boccolini D, Romi R, Bongiorno G, Khoury C, Bianchi R, Montarsi F, Patregnani T, Bonfanti L, Rezza G, Capelli G, Busani L. Ecological niche modelling of potential West Nile virus vector mosquito species and their geographical association with equine epizootics in Italy. *Ecohealth* 2013;
- Mughini Gras L, Smid JH, Wagenaar JA, De Boer AG, Havelaar AH, Friesema IH, French NP, Graziani C, Busani L, van Pelt W. Campylobacteriosis in returning travellers and potential secondary transmission of exotic strains. *Epidemiology and infection* 2013;Epub 2013 Aug 20:<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268813002069>.

- Mughini Gras L, Smid JH, Wagenaar JA, Koene MGJ, Havelaar AH, Friesema IH, French NP, Flemming C, Galson JD, Graziani C, Busani L, van Pelt W. Increased risk for *Campylobacter jejuni* and *C. coli* infection of pet origin in dog owners and evidence for genetic association between strains causing infection in humans and their pets. *Epidemiology and infection* 2013;141(12):2526-2535.
- Mulieri I, Gallo P, Fanales BE, Colucci A, D'Ippoliti A, Luzi AM. Sexual behaviours of clients of sex workers reported within phone calls at HIV/AIDS/STIs Italian helpline. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):183-189.
- Murfuni I, Basile G, Subramanyam S, Malacaria E, Bignami M, Spies M, Franchitto A, Pichierri P. Survival of the replication checkpoint deficient cells requires MUS81-RAD52 function. *PLoS genetics* 2013;9(10):e1003910.
- Murfuni I, Nicolai S, Baldari S, Crescenzi M, Bignami M, Franchitto A, Pichierri P. The WRN and MUS81 proteins limit cell death and genome instability following oncogene activation. *Oncogene* 2013;32(5):610-620.
- Murray ML, Insuk S, Banaschewski T, Neubert AC, McCarthy S, Buitelaar JK, Coghill D, Dittmann RW, Konrad K, Panei P, Rosenthal E, Sonuga-Barke EJ, Wong ICK. An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate. *European child & adolescent psychiatry* 2013;22(10):605-618.
- Muscarella M, Lo Magro S, Campaniello M, Armentano A, Stacchini P. Survey of histamine levels in fresh fish and fish products collected in Puglia (Italy) by ELISA and HPLC with fluorimetric detection. *Food control* 2013;31(1):211-217.
- Muscillo M, Fratini M, Graffeo R, Sanguinetti M, Martella V, Green KY, Della Libera S, La Rosa G. GIV noroviruses in wastewaters and in stool specimens from hospitalized patients. *Archives of virology* 2013;5(4):194-202.
- Musilli M, Nicolai V, Borrelli S, Scarpa S, Diana G. Behavioral effects of Rho GTPase modulation in a model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 2013;237:223-229.
- Musumeci M, Maccari S, Sestili P, Massimi A, Corritore E, Marano G, Catalano L. The C57BL/6 genetic background confers cardioprotection in iron-overloaded mice. *Blood transfusion* 2013;11(1):88-93.
- Muttarak R, Gallus S, Franchi M, Faggiano F, Pacifici R, Colombo P, La Vecchia C. Why do smokers start? *European journal of cancer prevention* 2013;22(2):181-186.
- Myrset HR, Barletta B, Di Felice G, Egaas E, Dooper MMBW. Structural and immunological characterization of recombinant Pan b 1, a major allergen of Northern Shrimp, *Pandalus borealis*. *International archives of allergy and immunology* 2013;160(3):221-232.
- Napoli C, Bella A, Declich S, Grazzini G, Lombardini L, Nanni Costa A, Nicoletti L, Pompa MG, Pupella S, Russo F, Rizzo C. Integrated human surveillance systems of West Nile Virus infections in Italy: the 2012 experience. *International journal of environmental research and public health* 2013;10(12):7180-7192.
- Napoli C, Riccardo F, De Santis S, Rizzo C, Rota MC, Dente MG, Sane Schepisi M, Pompa MG, Declich S, Bella A, Gruppo di lavoro della sorveglianza sindromica migranti. Emergenza immigrazione dal nord Africa. Risultati della sorveglianza sindromica in Italia: maggio 2011-aprile 2012. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2013;25(1 Suppl):173-176.
- Napolitani F. Waves of innovation [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2013;9(3):2-3.
- Napolitano M, Botham KM, Bravo E. Postprandial human triglyceride-rich lipoproteins increase chemoattractant protein secretion in human macrophages. *Cytokine* 2013;63(1):18-26.
- Napolitano M, Sennato S, Botham KM, Bordi F, Bravo E. Role of macrophage activation in the lipid metabolism of postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins. *Experimental biology and medicine* 2013;238(1):98-110.
- Nardini S, Pacifici R. E-cigarettes, smokers and health policies [editorial]. *Monaldi archives for chest disease* 2013;79(1):6-7.
- Nicolai A, Nenna R, Stefanelli P, Carannante A, Schiavariello C, Pierangeli A, Scagnolari C, Moretti C, Papoff P, Bonci E, Ferrara M, Papasso S, Midulla F. Bordetella pertussis in infants hospitalized for acute respiratory symptoms remains a concern. *BMC infectious diseases* 2013;13:526.
- Nicoletti M, Toniolo C, Gallo FR, Multari G, Palazzino G. Traceability in multi-ingredient botanicals by HPTLC fingerprint approach. *Journal of planar chromatography* 2013;26(3):243-247.

- Nicoli F, Finessi V, Sicurella M, Rizzotto L, Gallerani E, Destro F, Cafaro A, Marconi P, Caputo A, Ensoli B, Gavioli R. The HIV-1 Tat protein induces the activation of CD8+ T cells and affects *in vivo* the magnitude and kinetics of antiviral responses. *PLoS One* 2013;8(11):e77746.
- Nohynek H, Wichmann O, D'Ancona F, VENICE National Gatekeepers. National advisory groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical microbiology and infection* 2013;19(2):1096-1105.
- Nonno R, Di Bari MA, D'Agostino C, Vaccari G, Marcon S, Riccardi G, Lantier F, Acin C, Torres J, Andreoletti O, Goldmann W, Sklaviadis T, Fast C, Acutis P, Simon S, Spiropoulos J, Langeveld JPM, Bossers A, Agrimi U. Biological characterization of European goat TSE isolates by bioassay in bank voles [abstract]. *Prion* 2013;7(Suppl):33-34.
- Obakan P, Arisan ED, Calcabrini A, Agostinelli E, Bolkent S, Palavan-Unsal N. Activation of polyamine catabolic enzymes involved in diverse responses against epibrassinolide-induced apoptosis in LNCaP and DU145 prostate cancer cell lines. *Amino acids* 2013;Epub 2013 Aug 21:<http://dx.doi.org/10.1007/s00726-013-1574-1>.
- Ogwang DM, Paramatti D, Molteni T, Ochola E, Okello TR, Ortiz Salgado JC, Kayanaja A, Greco C, Kizza D, Gondoni E, Okot J, Praticò L, Granata V, Filia A, Kellar Ayugi H, Greco D. Prevalence of hospital-associated infections can be decreased effectively in developing countries. *Journal of hospital infection* 2013;84(2):138-142.
- Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild increase of TSH at screening: data from the Italian national registry of infants with congenital hypothyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98(4):1403-1408.
- Olivieri A. La iodoprofilassi in Italia: i dati dell'Osservatorio Nazionale. *Sannio medica* 2013;20(1-2):16-17.
- Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, Rosato S, Covello RD, Maraschini A, Ranucci M, Grassi C, Santoro G, Tamburino C, Santini F, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Results differ between trans-aortic and open surgical aortic valve replacement in women. *Annals of thoracic surgery* 2013;96:1336-1342.
- Onori R, Lopardo R, De Giacomo M, De Santis B, Prantera E, Palmaccio E, Brera C. Traceability of genetically modified Roundup Ready soybean: a case study on sampling and analytical uncertainty along processing chain. *Food control* 2013;34(2):494-501.
- Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, Giordano A, Venditti M. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection* 2012;
- Ortona E, Maselli A, Delunardo F, Colasanti T, Giovannetti A, Pierdominici M. Relationship between redox status and cell fate in immunity and autoimmunity. *Antioxidants & redox signaling* 2013;Epub 2013 Dec 20:<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5752>.
- Ouerdane L, Aureli F, Flis P, Bierla K, Preud'homme H, Cubadda F, Szpunar J. Comprehensive speciation of low-molecular weight selenium metabolites in mustard seeds using HPLC - electrospray linear trap/orbitrap tandem mass spectrometry. *Metallomics* 2013;5(9):1294-1304.
- Pacifici R, Pierantozzi A, Di Giovannandrea R, Palmi I, Mastrobattista L, Mortali C, Pichini S. The NASOROSSO (Rednose) project: an Italian study on alcohol consumption in recreational places. *International journal of environmental research and public health* 2013;10(5):1665-1680.
- Pacifici R. World no-tobacco day 2013. *Tabaccologia* 2013;11(1):6.
- Pacini N, Abate V, Brambilla G, De Felip E, De Filippis SP, De Luca S, di Domenico A, D'Orsi A, Forte T, Fulgenzi AR, Iacovella N, Luiselli L, Miniero R, Iamiceli AL. Polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans, and biphenyls in fresh water fish from Campania Region, southern Italy. *Chemosphere* 2013;90(1):80-88.
- Pagliuca A, Valvo C, Fabrizi E, Di Martino S, Biffoni M, Runci D, Forte S, De Maria R, Ricci-Vitiani L. Analysis of the combined action of miR-143 and miR-145 on oncogenic pathways in colorectal cancer cells reveals a coordinate program of gene repression. *Oncogene* 2013;32(40):4806-4813.
- Pallagrosi M, Fonzi L, Picardi A, Biondi M. Assessing clinician's subjective experience during interaction with patients. *Psychopathology* 2013;Epub 2013 Aug 27:<http://dx.doi.org/10.1159/000351589>.
- Palma C, Schiavoni G, Abalsamo L, Mattei F, Piccaro G, Sanchez M, Fernandez C, Singh M, Gabriele L. *Mycobacterium tuberculosis* PstS1 amplifies IFN- $\gamma$  and induces IL-17/IL-22 responses by unrelated memory CD4+ T cells via dendritic cell activation. *European journal of immunology* 2013;43(9):2386-2397.

- Palmieri C, Magi G, Creti R, Baldassarri L, Imperi M, Gherardi G, Facinelli B. Interspecies mobilization of an erm(T)-carrying plasmid of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* by a coresident ICE of the ICESa2603 family. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(1):23-26.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Dima F, Vannucchi S, Vanuzzo D, Ferrario M, Cesana G, Panico S, Iacoviello L, De Sanctis Caiola P, Meduri F, Giampaoli S. Il progetto CUORE: 15 anni di attività per la prevenzione e la riduzione del rischio cardiovascolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(2):3-8.
- Palumbo G, Gigantesco A, Mirabella F, Cascavilla I, Appelgren E, Leoncini L. Come prevenire la depressione post-partum e sentirsi nuovamente se stesse. Nasce lo studio "STRADE". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(02):17-19.
- Pantosti A. Whole-genome sequencing may be key to abating hospital-based methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks [abstract]. *Journal of pediatrics* 2013;162(5):1079-1080.
- Panusa A, Zuorro A, Lavecchia R, Marrosu G, Petrucci R. Recovery of natural antioxidants from spent coffee grounds. *Journal of agricultural and food chemistry* 2013;61(17):4162-4168.
- Papaseit E, Garcia-Algar O, Simò S, Pichini S, Farrè M. Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas. *Anales de pediatría* 2013;78(2):123.e1-123.e10.
- Papaseit E, Marchei E, Farrè M, Garcia-Algar O, Pacifici R, Pichini S. Concentrations of atomoxetine and its metabolites in plasma and oral fluid from paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug testing and analysis* 2013;5(6):446-452.
- Parlato S, Bruni R, Fragapane P, Salerno D, Marcantonio C, Borghi P, Tataseo P, Ciccaglione AR, Presutti C, Romagnoli G, Bozzoni I, Belardelli F, Gabriele L. IFN- $\alpha$  regulates Blimp-1 expression via miR-23a and miR-125b in both monocytes-derived DC and pDC. *PLoS One* 2013;8(8):e72833.
- Part K, Moreau C, Donati S, Gissler M, Fronteira I, Karro H, REPROSTAT Group. Teenage pregnancies in the European Union in the context of legislation and youth sexual and reproductive health services. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica* 2013;92(12):1395-1406.
- Pasetto R, De Santis M. A geoprocessing model for the selection of populations most affected by diffuse industrial contamination: the case of oil refinery plants. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(01):18-23.
- Pasetto R, Ranzi A, De Togni A, Ferretti S, Pasetti P, Angelini P, Comba P. Cohort study of residents of a district with soil and groundwater industrial waste contamination. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):354-357.
- Patrizio M, Musumeci M, Piccone A, Raggi C, Mattei E, Marano G. Hormonal regulation of  $\beta$ -myosin heavy chain expression in the mouse left ventricle. *Journal of endocrinology* 2013;216(2):
- Pauletti C, Mannarelli D, Locuratolo N, Vanacore N, De Lucia MC, Mina C, Fattapposta F. Attention in essential tremor: evidence from event-related potentials. *Journal of neural transmission* 2013;120(7):1061-1068.
- Pavoni E, Consoli M, Suffredini E, Arcangeli G, Serracca L, Battistini R, Rossini I, Croci L, Losio MN. Noroviruses in seafood: a nine-year monitoring in Italy. *Foodborne pathogens and disease* 2013;10(6):533-539.
- Pellegrinelli L, Binda S, Chiamonte I, Primache V, Fiore L, Battistone A, Fiore S, Gambino M, Bubba L, Barbi M. Detection and distribution of culturable human enteroviruses through environmental surveillance in Milan, Italy. *Journal of applied microbiology* 2013;115(5):1231-1239.
- Pellegrini M, Rotolo MC, Marchei E, Pacifici R, Saggio F, Pichini S. Magic truffles or Philosopher's stones: a legal way to sell psilocybin? *Drug testing and analysis* 2013;5(3):182-185.
- Pennarun B, Gaidos G, Bucur O, Tinari A, Rupasinghe C, Jin T, Dewar R, Song K, Santos MT, Malorni W, Mierke D, Khosravi-Far R. killerFLIP: a novel lytic peptide specifically inducing cancer death. *Cell death and disease* 2013;4(4):e894.
- Peragallo MS, Sarnicola G, Boccolini D, Romi R, Mammana G. Risk assessment and prevention of malaria among Italian troops in Afghanistan, 2002 to 2011. *Journal of travel medicine* 2013;21(1):24-32.
- Perrotti E, Marsili G, Sgarbanti M, Remoli AL, Fragale A, Acchioni C, Orsatti R, Battistini A. IRF-7 an antiviral factor and beyond. *Future virology* 2013;8(10):1007-1020.
- Pesciaroli M, Gradassi M, Martinelli N, Ruggeri J, Pistoia C, Raffatellu M, Magistrali C, Battistoni A, Pasquali P, Alborali GL. Salmonella Typhimurium lacking the ZnuABC transporter is attenuated and immunogenic in pigs. *Vaccine* 2013;31(27):2868-2873.

- Petersen E, Severini C, Picot S. Plasmodium vivax malaria: a re-emerging threat for temperate climate zones? *Travel medicine and infectious disease* 2013;11(1):51-59.
- Petrini C, Alleva E. Humans as donors and producers of biological material: some ethical considerations on a thin red line [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):329-331.
- Petrini C, Alleva E. Issues raised by “incidental findings” and their ethical implications [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):108-109.
- Petrini C, Farisco M. La salute umana tra indicatori, determinanti, equità e ineguaglianze: il caso della sicurezza alimentare. *Parte II. Biologi italiani* 2013;43(1):57-60.
- Petrini C. A few ethical criteria for evaluating the risks for “marginal” living kidney donors. *Transplantation proceedings* 2013;45(3):1267-1269.
- Petrini C. An ethical framework for the disposal of autologous stem cells. *Drug metabolism and drug interactions* 2013;28(1):5-12.
- Petrini C. Between altruism and commercialisation: some ethical aspects of blood donation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):412-416.
- Petrini C. Clinical trials with subjects unable to give consent: some ethical-legal paradoxes. *Medico-legal journal* 2013;81(Pt 3):128-131.
- Petrini C. Ethical considerations for evaluating the issue of physical restraint in psychiatry. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(3):281-285.
- Petrini C. Ethical issues in umbilical cord blood banking: a comparative analysis of documents from national and international institutions. *Transfusion* 2013;53(4):902-910.
- Petrini C. Ethics and law in research with human biological samples: a new approach. *Drug metabolism and drug interactions* 2013;6 Dec:1-3.
- Petrini C. Ethics in public health surveillance. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(4):347-353.
- Petrini C. Ethics of clinical science in a public health emergency: reflections on the role of research ethics boards. *American journal of bioethics* 2013;13(9):17-29.
- Petrini C. Experimentation in organ transplants compared with clinical trials: ethical problems. *Clinica terapeutica* 2013;164(4):e287-e291.
- Petrini C. Innovative therapies: general aspects and ethical criteria for evaluating protocols. *Clinica terapeutica* 2013;164(1):e47-e55.
- Petrini C. Is my blood mine? Some comments on the Convention on Human Rights and Biomedicine [editorial]. *Blood transfusion* 2013;3(11):321-323.
- Petrini C. Living organ donations: a comparison between the positions of national bioethics committees. *Transplantation proceedings* 2013;45(7):2594-2600.
- Petrini C. Medical philanthropy and blood supply in light of ethical documents and principles. *American journal of bioethics* 2013;13(6):54-55.
- Petrini C. On the paradoxes of informed consent: strictness with unlikely risks, tolerance with certain harm. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(1):4-5.
- Petrini C. Organ donation and pre-emptive kidney transplantation: ethical issues. *Clinica terapeutica* 2013;164(4):e283-e286.
- Petrini C. Professional ethics between the individual and society. *Physical therapy reviews* 2013;18(2):142-143.
- Petrini C. Surgical experimentation and clinical trials: differences and related ethical problems. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):230-233.
- Petrini C. Ten years old, but still in need of a guardian. *Clinica terapeutica* 2013;164(6):527-528.
- Petrini C. The ethics of paediatric trials: questions of procedure and of substance. *Medico-legal journal* 2013;81(Pt 2):74-76.
- Petrini C. Towards clinical bioethics (or a return to clinical ethics?). *Clinica terapeutica* 2013;164(6):e523-527.
- Petrini M, Felicetti F, Bottero L, Errico MC, Morsilli O, Boe A, De Feo A, Carè A. HOXB1 restored expression promotes apoptosis and differentiation in the HL60 leukemic cell line. *Cancer cell international* 2013;13(1):101.

- Petrini S, Minnone G, Coccetti M, Frank C, Aiello C, Cutarelli A, Ambrosini E, Lanciotti A, Brignone MS, D'Oria V, Strippoli R, De Benedetti F, Bertini E, Bracci-Laudiero L. Monocytes and macrophages as biomarkers for the diagnosis of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Molecular and cellular neuroscience* 2013;56:307-321.
- Petrone L, Cuzzi G, Colace L, Ettore GM, Busi-Rizzi E, Schininà V, Pucillo LP, Angeletti C, Pane S, Di Caro A, Bordi E, Girardi E, Pozio E, Corpolongo A, Teggi A, Brunetti E, Goletti D. Cystic echinococcosis in a single tertiary care center in Rome, Italy. *BioMed research international* 2013;2013:978146.
- Picardi A, Adler DA, Rogers W, Lega I, Zerella MP, Matteucci G, Tarsitani L, Caredda M, Gigantesco A, Biondi M, SET-DEP Group. Diagnostic accuracy of the primary care screener for affective disorder (PC-SAD) in primary care. *Clinical practice and epidemiology in mental health* 2013;9:164-170.
- Picardi A, Caroppo E, Fabi E, Proietti S, Di Gennaro G, Meldolesi GN, Martinotti G. Attachment and parenting in adult patients with anxiety disorders. *Clinical practice and epidemiology in mental health* 2013;9:157-163.
- Picardi A, Lega I, Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. *Clinics in dermatology* 2013;31(1):47-56.
- Picardi A, Miglio R, Tarsitani L, Battisti F, Baldassari M, Copertaro A, Mocchegiani E, Cascavilla I, Biondi M. Attachment style and immunity: a 1-year longitudinal study. *Biological psychology* 2013;92(2):353-358.
- Picardi A, Tarsitani L, Toni A, Maraone A, Roselli V, Fabi E, De Michele F, Gaviano I, Biondi M. Validity and reliability of the Italian version of the Measure Of Parental Style (MOPS). *Journal of psychopathology* 2013;19:54-59.
- Piccaro G, Giannoni F, Filippini P, Mustazzolu A, Fattorini L. Activities of drug combinations against Mycobacterium tuberculosis grown in aerobic and hypoxic acidic conditions. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57(3):1428-1433.
- Picchi J, Trombi L, Spugnesi L, Barachini S, Maroni G, Barbanti Brodano G, Boriani S, Valtieri M, Petrini M, Magli MC. HOX and TALE signatures specify human stromal stem cell populations from different sources. *Journal of cellular physiology* 2013;228(4):879-889.
- Pichini S, Gottardi M, Marchei E, Svaizer F, Pellegrini M, Rotolo MC, Algar OG, Pacifici R. Rapid extraction, identification and quantification of drugs of abuse in hair by immunoassay and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2013;Epub 2013 Nov 28: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2013-0784>.
- Pierdominici M, Ortona E. Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *International trends in immunity* 2013;1(2):24-34.
- Piersimoni C, Mustazzolu A, Giannoni F, Bornigia S, Gherardi G, Fattorini L. Prevention of false resistance results obtained in testing the susceptibility of mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide with the Bactec MGIT 960 system using a reduced inoculum. *Journal of clinical microbiology* 2013;51(1):291-294.
- Piffer S, Gentilini M, Rizzello R, Mazzoleni G, Bellù F, Rossi S. Estimates of cancer burden in Trentino-Alto Adige. *Tumori* 2013;99(3):296-307.
- Pirastu R, Comba P, Iavarone I, Zona A, Conti S, Minelli G, Manno V, Mincuzzi A, Minerba S, Forastiere F, Mataloni F, Biggeri A. Environment and health in contaminated sites: the case of Taranto, Italy. *Journal of environmental and public health* 2013;2013:753719.
- Pirastu R, Pasetto R, Zona A, Ancona C, Iavarone I, Martuzzi M, Comba P. The health profile of populations living in contaminated sites: SENTIERI approach. *Journal of environmental and public health* 2013;2013:939267.
- Pirisinu L, Esposito E, Vaccari G, D'Agostino C, Marcon S, Di Bari MA, Lantier F, Acin C, Torres J, Andreoletti O, Goldmann W, Sklaviadis T, Fast C, Acutis P, Simon S, Langeveld JPM, Bossers A, Agrimi U, Nonno R. Biochemical characterization of European goat TSE isolates and discrimination from goat BSE [abstract]. *Prion* 2013;7(Suppl):27-28.
- Pirisinu L, Nonno R, Esposito E, Benestad SL, Gambetti P, Agrimi U, Zou WQ. Small ruminant Nor98 prions share biochemical features with human Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease and variably protease-sensitive prionopathy. *PLoS One* 2013;8(6):e66405.
- Piro L, Luciano M, Bighiani T, Casale A, Baldi W, Santonicola M, De Masi B, Panzini E, Pisani G, Pupella S, Girelli G. Verifica esterna di qualità e autovalutazione delle prestazioni di laboratorio [abstract]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s137-s138.

- Piscicchia K, Bazzi M, Berucci C, Bosnar D, Bragadireanu AM, Carnelli M, et al, Ghio F. Kaon-nuclei interaction studies at low energies (the AMADEUS project). *Nuovo cimento della Società italiana di fisica B-Basic topics in physics* 2013;36 C(1):191-193.
- Piscopo P, Canterini S, Carletti V, Rosa P, Crestini A, Fiorenza MT, Confaloni A. Sex effect on presenilins expression in post-natal rat brain. *Advances in bioscience and biotechnology* 2013;4(12):1086-1094.
- Piscopo P, Rivabene R, Galimberti D, Crestini A, Talarico G, Vanacore N, Scarpini E, Bruno G, Confaloni A. Gender effect on plasma PGRN levels in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2013;35(2):313-318.
- Pizzi E, Pacifici R, Galeone D, Spizzichino L, Cani C, Ricci F. sFreccia contro il fumo: programma di prevenzione e salute. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(11):3-7.
- Pocchiarri M, Poleggi A, Puopolo M, D'Alessandro M, Tiple D, Ladogana A. Age at death of Creutzfeldt-Jakob disease in subsequent family generation carrying the E200K mutation of the prion protein gene. *PLoS One* 2013;8(4):e60376.
- Polci ML, Alessandrelli M. Regulatory actions for nanomaterials under European legislative framework for chemicals. *Nanotec IT newsletter* 2013;14(Apr):31-33.
- Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzetta G, Faustini L, Scalia Tomba G, Lopalco P, Rizzo C, Merler S, Manfredi P. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One* 2013;8(4):e60732.
- Poltronieri E, Barbaro A, Gentili D, Napolitani F. Iniziative "mobili" a supporto della salute: le app per l'informazione scientifica e la pratica medica. *Epidemiologia e prevenzione* 2013;37(1):77-82.
- Poltronieri E, Bravo E, Camerini T, Ferri M, Rizzo R, Solimini R, Cognetti G. Where on earth to publish? A sample survey comparing traditional and open access publishing in the oncological field. *Journal of experimental & clinical cancer research* 2013;32(1):4.
- Pomerantz I, Ilieva Y, Gilman R, Higinbotham DW, Piasetzky E, Strauch S, et al, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F. Hard two-body photodisintegration of  $^3\text{He}$ . *Physical review letters* 2013;110(24):242301/1-7.
- Pompili M, Vichi M, Girardi P. Completed suicide during the time of economic crisis: recent data and future prevention [abstract]. *European psychiatry* 2013;28(1 Suppl):1.
- Pompili M, Vichi M, Qin P, Innamorati M, De Leo D, Girardi P. Does the level of education influence completed suicide? A nationwide register study. *Journal of affective disorders* 2013;147(1):437-440.
- Ponterio E, Petrizzo A, Di Bartolo I, Buonaguro FM, Buonaguro L, Ruggeri FM. Pattern of activation of human antigen presenting cells by genotype GIL4 norovirus virus-like particles. *Journal of translational medicine* 2013;11:127.
- Ponti J, Broggi F, Mariani V, De Marzi L, Colognato R, Marmorato P, Gioria S, Gilliland D, Pascual Garcia C, Meschini S, Stringaro A, Molinari A, Rauscher H, Rossi F. Morphological transformation induced by multiwall carbon nanotubes on Balb/3T3 cell model as an *in vitro* end point of carcinogenic potential. *Nanotoxicology* 2013;7(2):221-233.
- Porcelli P, Guidi J, Sirri L, Grandi S, Grassi L, Ottolini F, Pasquini P, Picardi A, Rafanelli C, Rigatelli M, Sonino N, Fava GA. Alexithymia in the medically ill. Analysis of 1190 patients in gastroenterology, cardiology, oncology and dermatology. *General hospital psychiatry* 2013;35(5):521-527.
- Porpora MG, Lucchini R, Abballe A, Ingelido AM, Valentini S, Fuggetta E, Cardi V, Ticino A, Marra V, Fulgenzi AR, De Felip E. Placental transfer of persistent organic pollutants: a preliminary study on mother-newborn pairs. *International journal of environmental research and public health* 2013;10(2):699-711.
- Possenti A, Fratini F, Fantozzi L, Pozio E, Dubey JP, Ponzi M, Pizzi E, Spano F. Global proteomic analysis of the oocyst/sporozoite of toxoplasma gondii reveals commitment to a host-independent lifestyle. *BMC genomics* 2013;14:183.
- Potenza R, Armida M, Ferrante A, Pèzzola A, Matteucci A, Puopolo M, Popoli P. Effects of chronic caffeine intake in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neuroscience research* 2013;91(4):585-592.
- Pozio E, Armignacco O, Ferri F, Morales MAG. *Opisthorchis felineus* an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta tropica* 2013;126(1):54-62.

- Pricci F, Agazio E, Rotondi D, Fazzini C, Maccari F, Roazzi P, Panei P. The Italian registry of GH-treatment (RNAOC): setting up an E-CRF and a web-based platform for the national database of GH prescriptions [abstract]. *Journal of endocrinological investigation* 2013;36(5 Suppl):61.
- Prieto P, Kinsner-Ovaskainen A, Stanzel S, Albella B, Artursson P, Campillo N, Cecchelli R, Cerrato L, Díaz L, Di Consiglio E, Guerra A, Gombau L, Herrera G, Honegger P, Landry C, O'Connor J, Paez J, Quintas G, Svensson R, Turco L, Zurich MG, Zurbano M, Kopp-Schneider A. The value of selected *in vitro* and *in silico* methods to predict acute oral toxicity in a regulatory context: results from the European Project ACuteTox. *Toxicology in vitro* 2013;27(4):1357-1376.
- Profumo E, Buttari B, Petrone L, Lacroce G, Tesori MC, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Actin is a target of T-cell reactivity in patients with advanced carotid atherosclerotic plaques. *Mediators of inflammation* 2013;2013:261054.
- Profumo E, Buttari B, Tosti ME, Tagliani A, Capoano R, D'Amati G, Businaro R, Salvati B, Riganò R. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization. *Journal of cardiovascular surgery* 2013;54(3):349-357.
- Proietti I, Tait S, Aureli F, Mantovani A. Modulation of sorghum biological activities by varieties and two traditional processing methods: an integrated *in vitro*/modelling approach. *International journal of food science and technology* 2013;Epub 2013 Dec 19:<http://dx.doi.org/10.1111/ijfs.12460>.
- Properzi F, Pocchiari M. Identification of misfolded proteins in body fluids for the diagnosis of prion diseases. *International journal of cell biology* 2013;2013:839329.
- Pupella S, Facco G, Piccinini V. L'emovigilanza nei donatori: i dati SISTRA [proceedings]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s32-s34.
- Pupella S, Pisani G, Cristiano KV, Catalano L, Grazzini G. West Nile virus in the transfusion setting with a special focus on Italian preventive measures adopted in 2008-2012 and their impact on blood safety. *Blood transfusion* 2013;11(4):563-574.
- Purificato I Adriano Mantovani e l'attività del Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Ricerca e la Formazione in Sanità Pubblica Veterinaria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):13-15.
- Puzelli S, Azzi A, Santini MG, Di Martino A, Facchini M, Castrucci MR, Meola M, Arvia R, Corcioli F, Pierucci F, Baretta S, Bartoloni A, Bartolozzi D, de Martino M, Galli L, Pompa MG, Rezza G, Balocchini E, Donatelli I. Investigation of an imported case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Florence, Italy, May to June 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(34):20564.
- Quadrini F, Bellisario D, Ferrari D, Santo L, Santarsiero A. Numerical simulation of laser bending of aluminum foams. *Key engineering materials* 2013;554-557:1864-1871.
- Quaglia A, Lillini R, Crocetti E, Buzzoni C, Vercelli M, Capocaccia R, AIRTUM Working Group. Incidence and mortality trends for four major cancers in the elderly and middle-aged adults: an international comparison. *Surgical oncology* 2013;22(2):e31-e38.
- Quarchioni E, Minardi V, Ferrante G, Possenti V, D'Argenzio A, Masocco M, Salmaso S. PASSI. Donne: peggiore percezione, ma comportamenti più sani [abstract]. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(4-5):342.
- Ragazzoni Y, Desideri M, Gabellini C, De Luca T, Carradori S, Secci D, Nescatelli R, Candiloro A, Condello M, Meschini S, Del Bufalo D, Trisciunglio D. The thiazole derivative CPTH6 impairs autophagy. *Cell death and disease* 2013;4:e524.
- Raggi C, Filippini P, Monaco M, Pantosti A, Creti R, Baldassarri L. Methicilin resistance, biofilm formation and resistance to benzalkonium chloride in Staphylococcus aureus clinical isolates. *Clinical microbiology: open access* 2013;2(6):100021.
- Raimondo M, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Dorrucchi M, Pugliese L, Boros S, Suligo B, Referenti dei Centri clinici regionali. Caratteristiche delle persone che vivono con l'HIV e con l'AIDS in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):3-6.
- Rapicetta M, Monarca R, Kondili LA, Chionne P, Madonna E, Madeddu G, Soddu A, Candido A, Carbonara S, Mura MS, Starnini G, Babudieri S. Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. *Infection* 2013;41(1):69-76.
- Rashid I, Panno F, Rossi S, Foschi R. Estimates of cancer burden in Lazio. *Tumori* 2013;99(3):359-365.

- Rauci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, Reale A, Pirozzi N, Menniti Ippolito F, Traversa G, Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Stevens-Johnson Syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One* 2013;8(7):e68231.
- Raule N, Sevini F, Li S, Barbieri A, Tallaro F, Lomartire L, Vianello D, Montesanto A, Moilanen JS, Bezrukov V, Blanché H, Hervonen A, Christensen K, Deiana L, Gonos ES, Kirkwood TBL, Kristensen P, Leon A, Pelicci PG, Poulain M, Rea IM, Remacle J, Robine JM, Schreiber S, Sikora E, Slagboom PE, Spazzafumo L, Stazi MA, Toussaint O, Vaupel JW, Rose G, Majamaa K, Perola M, Johnson TE, Bolund L, Yang H, Passarino G, Franceschi C. The co-occurrence of mtDNA mutations on different oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging cell* 2013;Epub 2013 Dec 17:<http://dx.doi.org/10.1111/ace1.12186>.
- Reale L, Clavenna A, Panei P, Bonati M. More and better should be done to guarantee evidence-based management of ADHD in children across Europe [letter]. *European journal of pediatrics* 2013;Epub 2013 Oct 24:<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2184-3>.
- Regine V, Raimondo M, Camoni L, Salfa MC, Gallo P, Colucci A, Luzi AM, Suligo B. Low perception of sexual behaviours at risk for human immunodeficiency virus infection among blood donors who call the AIDS/STI help line in Italy. *Blood transfusion* 2013;11:575-579.
- Rehm J, Marmet S, Anderson P, Gual A, Kraus L, Nutt DJ, Room R, Samokhvalov AV, Scafato E, Trapencieris M, Wiers RW, Gmel G. Defining substance use disorders: do we really need more than heavy use? *Alcohol and alcoholism* 2013;48(6):633-640.
- Remoli AL, Marsili G, Battistini A, Sgarbanti M. The development of immune-modulating compounds to disrupt HIV latency. *Cytokine & growth factor reviews* 2013;23(4-5):159-172.
- Resta N, Pierannunzio D, Lenato G, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Digestive and liver disease* 2013;45(7):606-611.
- Resta N, Pierannunzio D, Lenato G, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, Lastella P, Susca F, Bozzao C, Loconte DC, Sabbà C, Urso E, Sala P, Fornasari M, Grammatico P, Piepoli A, Host C, Turchetti D, Viel A, Memo L, Giunti L, Stigliano V, Varesco L, Bertario L, Genuardi M, Lucci Cordisco E, Tibiletti MG, Di Gregorio C, Andriulli A, Ponz de Leon M, Associazione Italiana per lo Studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali (AIFEG). Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Digestive and liver disease* 2013;45(7):606-611.
- Revelli N, Villa MA, Paccapelo C, Manera MC, Rebullà P, Migliaccio AR, Marconi M, Lombardy Rare Donor Programme. The Lombardy Rare Donor Programme. *Blood transfusion* 2013;2013 Feb 21:1-7.
- Riudavetes MA, Sraka MA, Schultz M, Rojas E, Begué C, Martinetto H, de Halac IN, Poleggi A, Equestre M, Pocchiarri M, Sevlever G, Taratuto AL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with variable phenotype in a new kindred with PRNP-P102L mutation. *Brain pathology* 2013;Epub 2013 Sep 19:<http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12083>.
- Rizzello CG, Curiel JA, Nionelli L, Vincentini O, Di Cagno R, Silano M, Gobetti M, Coda R. Use of fungal proteases and selected sourdough lactic acid bacteria for making wheat bread with an intermediate content of gluten. *Food microbiology* 2013;Epub 2013 Jul 5:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2013.06.017>.
- Rizzo C, Alfonsi V, Bruni R, Busani L, Ciccaglione AR, De Medici D, Di Pasquale S, Equestre M, Escher M, Montaña-Remacha MDC, Scavia G, Taffon S, Carraro V, Franchini S, Natter B, Augschiller M, Tosti ME, Central Task Force on Hepatitis A. Ongoing outbreak of hepatitis A in Italy: preliminary report as of 31 May 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(27):20518.
- Rizzo C, Bonanni P, Carsetti R, Ciofi Degli Atti M, Esposito S, Lippi F, Lo Giudice M, Nicolosi L. La vaccinazione contro il morbillo parotite e rosolia. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica* 2013;2(21):21-23.
- Rizzo S, Benincori T, Bonometti V, Cirilli R, Mussini PR, Pierini M, Pilati T, Sannicolò F. Steric and electronic effects on the configurational stability of residual chiral phosphorus-centered three-bladed propellers: tris-aryl phosphanes. *Chemistry* 2013;19(1):182-194.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381(9863):333-342.
- Rocca S, Schiavoni G, Sali M, Anfossi GA, Abalsamo L, Palucci I, Mattei F, Sanchez M, Giagu A, Antuofermo E, Fadda G, Belardelli F, Delogu G, Gabriele L. Interferon regulatory factor 8-deficiency determines massive neutrophil recruitment but T cell defect in fast growing granulomas during tuberculosis. *PLoS One* 2013;8(5):e62751.

- Romano E, De Angelis F, Ulbrich L, De Jaco A, Fuso A, Laviola G. Nicotine exposure during adolescence: cognitive performance and brain gene expression in adult heterozygous reeler mice. *Psychopharmacology* 2013;Epub 2013 Dec 13:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3388-y>.
- Romano E, De Angelis F, Ulbrich L, De Jaco A, Fuso A, Laviola G. Nicotine restores WT-like levels of Reelin and GAD67 gene expression in brain of heterozygous reeler mice. *Neurotoxicity research* 2013;24(2):205-215.
- Romano E, Michetti C, Caruso A, Laviola G, Scattoni ML. Characterization of neonatal vocal and motor repertoire of Reelin mutant mice. *PLoS One* 2013;8(5):e64407.
- Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Gensini GF, Chiarotti F, Caretta Q. Lack of intra-aortic balloon pump effectiveness in high-risk percutaneous coronary interventions without cardiogenic shock: A comprehensive meta-analysis of randomised trials and observational studies. *International journal of cardiology* 2013;167(5):1783-1793.
- Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Muscoli S, Valente S, Gensini GF, Chiarotti F, Caretta Q. The outcome of intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock according to the type of revascularization. A comprehensive meta-analysis. *American heart journal* 2013;165(5):679-692.
- Rosato S, Biancari F, Maraschini A, D'Errigo P, Seccareccia F. Identification of very high risk octogenarians undergoing coronary artery bypass surgery: results of a multicenter study. *Heart and vessels* 2013;28(6):684-689.
- Rosmini F. La nuova versione della dichiarazione di Helsinki - Work in progress. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(7-8):16-18.
- Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, Gatta G, AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori* 2013;99(3):416-424.
- Rosso S, Sacchetto L, Giacomini A, Foschi R, De Angelis R, Rossi S, Zanetti R. Estimates of cancer burden in Piedmont and Aosta Valley. *Tumori* 2013;99(3):269-276.
- Rota MC, Caporali MG, Bella A, Ricci ML, Napoli C. Legionnaires' disease in Italy: results of the epidemiological surveillance from 2000 to 2011. *Eurosurveillance* 2013;18(23):20497.
- Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(9):11-18.
- Rota MC, Dente MG, Filia A, Giambi C, Riccardo F, Ranghiasi A, De Santis S, Giannitelli S, Nacca G, Declich S. Settimana Europea delle vaccinazioni 2013: il punto sull'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la vaccinazione HPV e l'accesso alle vaccinazioni nelle popolazioni migranti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-17 aprile 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5):13-15.
- Rovida C, De Angelis I, Lorenzetti S. Alternative *in vitro* methods to characterize the role of Endocrine Active Substances (EASs) in hormone-targeted tissues. Symposium report. *ALTEX* 2013;30(2):51-53.
- Ruggeri FM, Delogu R, Ianiro G, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. Emerging and common genotypes of rotavirus among children with severe diarrhea in Italy, 2007-2012 [abstract]. *Virologie* 2013;17(2 Suppl):S78.
- Ruggeri FM, Di Bartolo I, Ponterio E, Angeloni G, Trevisani M, Ostanello F. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. *New microbiologica* 2013;36(4):331-344.
- Ruggieri V, Pin E, Russo MT, Barone F, Degan P, Sanchez M, Quaia M, Minoprio A, Turco E, Mazzei F, Viel A, Bignami M. Loss of MUTYH function in human cells leads to accumulation of oxidative damage and genetic instability. *Oncogene* 2013;32(38):4500-4508.
- Ruiz del Castillo B, Vinué L, Román EJ, Guerra B, Carattoli A, Torres C, Martínez-Martínez L. Molecular characterization of multiresistant *Escherichia coli* producing or not extended spectrum  $\beta$ -lactamases. *BMC microbiology* 2013;13:84.
- Ruocco LA, Romano E, Treno C, Lacivita E, Arra C, Gironi-Carnevale UA, Travaglini D, Leopoldo M, Laviola G, Sadile AG, Adriani W. Emotional and risk seeking behavior after prepuberal subchronic or adult acute stimulation of 5-HT7-Rs in Naples high excitability rats. *Synapse* 2013;Epub 2013 Dec 2:<http://dx.doi.org/10.1002/syn.21724>.
- Ryan U, Cacciò SM. Zoonotic potential of Giardia. *International journal for parasitology* 2013;43(12-13):943-956.
- Sabbatucci M, Mallano A, Purificato C, Covino DA, Federico M, Vella S, Gessani S, Andreotti M, Fantuzzi L. Targeting CCL2 inhibits viral DNA accumulation and induces APOBEC3A expression in HIV-1 infected primary human macrophages [abstract]. *Retrovirology* 2013;10(1 Suppl):s25.

- Sadeghinezhad J, Sorteni C, Di Guardo G, D'Agostino C, Agrimi U, Nonno R, Chiocchetti R. Neurochemistry of myenteric plexus neurons of bank vole (*Myodes glareolus*) ileum. *Research in veterinary science* 2013;95(3):846-853.
- Sagliocca L, De Masi S, Ferrigno L, Mele A, Traversa G. A pragmatic strategy for the review of clinical evidence. *Journal of evaluation in clinical practice* 2013;19(4):689-696.
- Salemi M, Alviti S, Arnofi A, Penna L. Convegno I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(12):11-13.
- Salfà MC, Regine V, Ferri M, Suligo B. La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse basata su una rete di centri clinici compie 21 anni (1991 - 2011). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(6):3-9.
- Salvati S, Di Biase A, Attorri L, Di Benedetto R, Sanchez M, Lorenzini L, Alessandri M, Calzà L. Ethyl-eicosapentaenoic acid ameliorates the clinical course of experimental allergic encephalomyelitis induced in dark agouti rats. *Journal of nutritional biochemistry* 2013;24(9):1645-1654.
- Sanchini A, Spitoni MG, Monaco M, Raglio A, Grigis A, Petrò W, Menchini M, Pesenti A, Goglio A, Pantosti A. Outbreak of skin and soft tissue infections in a hospital newborn nursery in Italy due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone. *Journal of hospital infection* 2013;83(1):36-40.
- Sanseverino A, ed. Stare vicino a chi si ammala. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):18-20.
- Sanseverino I, Rinaldi AO, Purificato C, Cortese A, Millefiorini E, Gessani S, Gauzzi MC. CCL2 induction by 1,25(OH)2D3 in dendritic cells from healthy donors and multiple sclerosis patients. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2013;2013 Nov 1:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.018>.
- Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Filesi C, Masella R. Management of reproduction and pregnancy complications in maternal obesity: Which role for dietary polyphenols? *BioFactors* 2013;Epub 2013 Aug 23:<http://dx.doi.org/10.1002/biof.1126>.
- Santini S, Camorali C, Chiocchetti A, Londi I, Fanucchi T, Magri G, Alunni F, Spampinato M, Patussi V, Testino G, Scafato E. Alcohol and dental hygiene: the experience of Tuscan Alcoholological Centre training on early identification and brief intervention methodology [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A62.
- Santuccio C, Tartaglia L, Trotta F, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Spila Alegiani S. Analisi delle sospette reazioni avverse alle vaccinazioni nella popolazione pediatrica. *Medico e bambino* 2013;32(1):57-58.
- Sbardella E, Greco A, Stromillo ML, Prosperini L, Puopolo M, Ausili Cefaro L, Pantano P, De Stefano N, Minghetti L, Pozzilli C. Isoprostanes in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis as biomarkers of tissue damage and predictors of clinical course. *Multiple sclerosis* 2013;19(4):411-417.
- Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Cuffari A. A survey on the early identification and brief intervention for hazardous and harmful alcohol consumption in the primary health care: the European Alcohol Measures for Public Health Research Alliance (Amphora) project [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A66.
- Scafato E, Gandin C, Laurant M, Keurhorst M, Kolsek M, Gual A, Matrai S, Reynolds J, Colom J, Segura L, Kaner E, Newbury Birch D, Anderson P, Spak F, Bendtsen P, Sovinova H, Struzzo P, Krzysztow B, Ribeiro C, Van Schayck O, Ronda G, Drummond C, Mierzecki A. The ODHIN assessment tool: a tool to describe the available services for the management of hazardous and harmful alcohol consumption at the country and regional level [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A67.
- Scafato E, Gandin C, Patussi V, Codenotti T, Londi I, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, IPIB Working Group. Identificazione Precoce Intervento Breve (IPIB): the training program of the National Institute of Health-Italian National Health Service (ISS) on early identification and brief intervention on alcohol for primary health care professionals in Italy [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A68.
- Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L. Alcohol Prevention Day 2013: una good practice di sanità pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(6):14-19.
- Scafato E. Alcol e alcoldipendenza: cura della persona, cura della malattia. Prefazione del rapporto ISTISAN 2013 [editorial]. *Alcolologia* 2013;16(Apr):8-9.
- Scapinelli F. C'era una volta... a scuola si costruisce la video-favola che parla di malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):4-5.

- Scaravelli G, Albani E, Levi Setti PE, Morengi E, Morreale G, Delle Piane L, Patrizio P Comparative analysis of fetal and neonatal outcomes of pregnancies from fresh and cryopreserved/thawed oocytes in the same group of patients. *Fertility and sterility* 2013;100(2):396-401.
- Scaravelli G, Borini A, Vigiliano V, De Luca R, Bolli S, Levi Setti PE. Pregnancy rate after the transfer of embryos from fresh cycles, embryo and oocyte cryopreservation: data from the Italian ART register 2009-2011 [abstract]. *Fertility and sterility* 2013;100(3 Suppl):S14.
- Scaravelli G, D'Aloja P, Bolli S, De Luca R, Spoletini R, Fiaccavento S, Speciale L, Vigiliano V. Homologous intrauterine insemination (iui-h): six years of data (2005-2010) collection from the Italian Assisted Reproductive Technologies (ART) register [abstract]. *Human reproduction* 2013;28(1 Suppl):i233.
- Scaravelli G. La procreazione medicalmente assistita in Italia. *Quaderni ACP* 2013;20(3):113-116.
- Scattoni ML, Martire A, Ferrante A, Ricceri L. Reduced social interaction, behavioural flexibility and BDNF signalling in the BTBR T+tf/J strain, a mouse model of autism. *Behavioural brain research* 2013;251:35-40.
- Scavia G, Ciaravino G, Luzzi I, Lenglet A, Ricci A, Barco L, Pavan A, Zaffanella F, Dionisi AM. A multistate epidemic outbreak of Salmonella Goldcoast infection in humans, June 2009 to March 2010: the investigation in Italy. *Eurosurveillance* 2013;18(11):20424.
- Scazzocchio B, Vari R, Giovannini C, Santangelo C, Filesi C, Iacovelli A, D'Archivio M, Masella R. The dietary polyphenol protocatechuic acid exerts insulin-like activities by IRS-1 activation in human primary adipocytes [abstract]. *Annals of nutrition and metabolism* 2013;63(1 Suppl):1315.
- Schiavoni G, Mattei F, Gabriele L. Type I interferons as stimulators of DC-mediated cross-priming: impact on anti-tumor response. *Frontiers in immunology* 2013;4:483.
- Schrand AM, Lin JB, Garrett CM, Brownheim SV, Hussain SM, Cubadda F, Nabiul Afroz ARM, Saleh NB. Nanoparticle dynamics in the presence and absence of a cellular uptake altering chemical. *Nuovo cimento della società italiana di fisica. C* 2013;36(2):117-129.
- Sciamanna I, Gualtieri A, Cossetti C, Osimo EF, Ferracin M, Macchia G, Aricò E, Prosseda G, Vitullo P, Misteli T, Spadafora C. A tumor-promoting mechanism mediated by retrotransposon-encoded reverse transcriptase is active in human transformed cell lines. *Oncotarget* 2013;4(12):2271-2287.
- Sellitri C, Roazzi P. Convegno Presentazione del progetto CRB-Net Gestione in rete delle biobanche e dei Centri di risorse biologiche Istituto Superiore di Sanità Roma, 29 maggio 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(11):16-17.
- Serafini B, Muzio L, Rosicarelli B, Aloisi F. Radioactive in situ hybridization for Epstein-Barr virus-encoded small RNA supports presence of Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain [letter]. *Brain* 2013;136(Pt 7):e233.
- Serpe FP, Esposito M, Testa C, Cavallo S, Chiaravalle E, Manca MC, Brambilla G. Environmental quality criteria in animal food producing systems: a matter of food safety and food security. *Environmental engineering and management journal* 2013;12(11 Suppl):157-160.
- Sette G, Fecchi K, Salvati V, Lotti F, Pillozzi E, Duranti E, Biffoni M, Pagliuca A, Martinetti D, Memeo L, Milella M, De Maria R, Eramo A. Mek inhibition results in marked antitumor activity against metastatic melanoma patient-derived melanospheres and in melanosphere-generated xenografts. *Journal of experimental & clinical cancer research* 2013;32(1):91.
- Severa M, Giacomini E, Gafa V, Anastasiadou E, Rizzo F, Corazzari M, Romagnoli A, Trivedi P, Fimia GM, Coccia EM. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: Implications for viral immune escape. *European journal of immunology* 2013;43(1):147-158.
- Sgarbanti M, Battistini A. Therapeutics for HIV-1 reactivation from latency. *Current opinion in virology* 2013;3(4):394-401.
- Shytaj IL, Savarino A. A cure for AIDS: a matter of timing? *Retrovirology* 2013;10:145.
- SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Berucci C, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. X-ray transition yields of low-Z kaonic atoms produced in Kapton. *Nuclear physics A* 2013;916:30-47.
- SIDDHARTA Collaboration, Ishiwatari T, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Strong interaction shifts and widths of kaonic helium isotopes. *Nuclear physics A* 2013;914(100):305-309.
- Siepi F, Gatti V, Camerini S, Crescenzi M, Soddu S. HIPK2 catalytic activity and subcellular localization are regulated by activation-loop Y354 autophosphorylation. *Biochimica et biophysica acta* 2013;1833(6):1443-1453.

- Silano M, Penas Pozo E, Uberti F, Manferdelli S, Del Pinto T, Felli C, Budelli A, Vincentini O, Restani P. Diversity of oat varieties in eliciting the early inflammatory events in celiac disease. *European journal of nutrition* 2013;November 2013:<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-013-0617-4>.
- Silengo M, Defilippi C, Belligni E, Biamino E, Flex E, Brusco A, Ferrero GB, Tartaglia M, Hennekam RC. Progressive extreme heterotopic calcification. *American journal of medical genetics. Part A* 2013;161A(7):1706-1713.
- Simonelli V, Camerini S, Mazzei F, Van Loon B, Allione A, D'Errico MR, Barone F, Minoprio A, Ricceri F, Guarrera S, Russo A, Dalhus B, Crescenzi M, Hübscher U, Björås M, Matullo G, Dogliotti E. Genotype-phenotype analysis of S326C OGG1 polymorphism: a risk factor for oxidative pathologies. *Free radical biology and medicine* 2013;63:401-409.
- Sinibaldi R, Conti A, Pecci R, Plotino G, Guidotti R, Grande NM, Ortore MG, Becce C, Bedini R, Della Penna S. Software tools for the quantitative evaluation of dental treatment effects from  $\mu$ CT scans. *Journal of biomedical graphics and computing* 2013;3(4):85-100.
- Sinno M, Biagioni S, Ajmone-Cat MA, Parfumi I, Caramanica P, Medda V, Tonti G, Minghetti L, Mannello F, Cacci E. The matrix metalloproteinase inhibitor marimastat promotes neural progenitor cell differentiation into neurons by gelatinase-independent TIMP-2-dependent mechanisms. *Stem cells and development* 2013;22(3):345-358.
- Skarin H, Tevell Åberg A, Woudstra C, Hansen T, Löfström C, Koene M, Bano L, Hedeland M, Anniballi F, De Medici D, Olsson Engvall E. The workshop on animal botulism in Europe. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):183-190.
- Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, Imbimbo BP, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Pilotto A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Age* 2013;35(2):441-453.
- Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandin C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia. The Italian longitudinal study on aging. *Alzheimers & dementia* 2013;9(2):113-122.
- Sorbo A, Colabucci A, Ciaralli L. Control charts to evaluate long-term performance in proficiency tests. *Accreditation and quality assurance* 2013;18(4):291-298.
- Sorbo A, Semeraro A, Pastorelli AA, Patriarca M. Control charts in multi-element analysis of human urine. *Accreditation and quality assurance* 2013;18(4):307-312.
- Spada E, Amoroso P, Taliani G, Zuccaro O, Chiriaco P, Maio P, Maio G, Esposito ML, Mariano C, Rinaldi R, Bellissima P, Tosti ME, Del Porto P, Francavilla R, Mellace V, Garbuglia AR, Folgori A, Mele A, Acute Hepatitis C Italian Study Group. Role of IL28B gene polymorphism and cell-mediated immunity in spontaneous resolution of acute hepatitis C. *Clinical infectious diseases* 2013;57(6):803-811.
- Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME, SEIEVA collaborating group. Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *Journal of medical virology* 2013;85(3):433-440.
- Spadaro F, Cecchetti S, Purificato C, Sabbatucci M, Podo F, Ramoni C, Gessani S, Fantuzzi L. Nuclear phosphoinositide-specific phospholipase C  $\beta$ 1 controls cytoplasmic CCL2 mRNA levels in HIV-1 gp120-stimulated primary human macrophages. *PLoS One* 2013;8(3):e59705.
- Spigaglia P, Barketi-Klai A, Collignon A, Mastrantonio P, Barbanti F, Rupnik M, Janezic S, Kansau I. Surface-layer (S-layer) of human and animal *Clostridium difficile* strains and their behaviour in adherence to epithelial cells and intestinal colonization. *Journal of medical microbiology* 2013;62(Pt 9):1386-1393.
- Spila Alegiani S, Da Cas R, Giambi C, Raschetti R, Salmaso S. Il registro del vaccino anti-HPV. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(6):262-266.
- Spinelli A, Nardone P, Lamberti A, Buoncristiano M, Galeone D. Obesità e sovrappeso nei bambini italiani: il sistema di sorveglianza "OKkio alla salute". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(12):3-8.
- Spinelli FR, Metere A, Barbati C, Pierdominici M, Iannuccelli C, Lucchino B, Ciciarello F, Agati L, Valesini G, Di Franco M. Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation* 2013;2013:537539.

- Spinello C, Macri S, Porfiri M. Acute ethanol administration affects zebrafish preference for a biologically inspired robot. *Alcohol* 2013;47(5):391-398.
- Stazi MA, Fagnani C. Ambiente, salute e benessere psicologico. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(2-3):188.
- Stazi MA, Medda E. Gemelli identici, eppure diversi. *Epidemiologia & prevenzione* 2013;37(4-5):338-339.
- Stefanelli P, Generali T, Attard Barbini D, Girolimetti S, Dommarco R. Uncertainty estimation in the analysis of pesticide residues in olive oil using data from proficiency tests. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2013;48(7):523-529.
- Stefanelli P, Generali T, Girolimetti S, Attard Barbini D. Internal quality control as a tool for planning a robustness study regarding a multiresidue method for pesticides found in olive oil. *Accreditation and quality assurance* 2013;18(4):313-322.
- Stickings P, Rigsby P, Coombes L, Von Hunolstein C, Ralli L, Pinto A, Sesardic D. Calibration and commutability assessment of the 1st International Standard for Diphtheria Antitoxin Human. *Vaccine* 2013;41(6):384-392.
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, Casali PG, RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *European journal of cancer* 2013;49(3):684-695.
- Stojanovska Z, Bossew P, Tokonami S, Zunic ZS, Bochicchio F, Boev B, Ristova M, Januseski J. National survey of indoor thoron concentration in FYR of Macedonia (continental Europe - Balkan region). *Radiation measurements* 2013;49:57-66.
- Stracci F, Petrucci MS, Ciampichini R, Tavilla A, Foschi R. Estimates of cancer burden in Umbria. *Tumori* 2013;99(3):342-350.
- Struzzo P, Scafato E, McGregor R, Della Vedova R, Verbano L, Lygidakis C, Tersar C, Crapesi L, Tubaro G, Freemantle N, Wallace P. A randomised controlled non-inferiority trial of primary care-based facilitated access to an alcohol reduction website (EFAR-FVG): the study protocol. *BMJ open* 2013;3(2):e002304.
- Suligo B, Pupella S, Regine V, Raimondo M, Velati C, Grazzini G. Changing blood donor screening criteria from permanent deferral for men who have sex with men to individual sexual risk assessment: no evidence of a significant impact on the human immunodeficiency virus epidemic in Italy. *Blood transfusion* 2013;11(3):441-448.
- Suligo B, Salfà MC, Mariani L, Corsini D, Timelli L, Fattorini G, Vittori G. A new surveillance gynecological network to assess the incidence and prevalence of genital warts in the Italian female population: lessons learned. *Minerva ginecologica* 2013;65(5):577-585.
- Széll Z, Marucci G, Pozio E, Sréter T. Echinococcus multilocularis and Trichinella spiralis in Golden jackals (Canis aureus) of Hungary. *Veterinary parasitology* 2013;197(1-2):393-396.
- Tabolacci C, Rossi S, Lentini A, Provenzano B, Turcano L, Facchiano F, Beninati S. Aloidin enhances cisplatin antineoplastic activity in B16-F10 melanoma cells by transglutaminase-induced differentiation. *Amino acids* 2013;44(1):293-300.
- Taffon S, Candido A, Chionne P, Madonna E, Dettori S, Giuseppetti R, Bruni R, Ciccaglione AR. Protocollo di diagnosi dell'epatite E per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(9):7-10.
- Taglieri FM, Colucci A, Barbina D, Fanales BE, Luzi AM. Communication and cultural interaction in health promotion strategies to migrant populations in Italy: the cross-cultural phone counselling experience. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;49(2):138-142.
- Talarico G, Canevelli M, Tosto G, Vanacore N, Letteri F, Prastaro M, Troili F, Gasparini M, Lenzi GL, Bruno G. Restless legs syndrome in a group of patients with Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease & other dementias* 2013;28(2):165-170.
- Tarnoky AD, Tarnoky DL, Bogl LH, Medda E, Fagnani C, Nisticò L, Stazi MA, Brescianini S, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Osztoivits J, Jermendy G, Kiss RG, Préda I, Karlinger K, Lannert A, Molnar AA, Littvay L, Garami Z, Berczi V, Pucci G, Gyorgy B, Schillaci G, Pietiläinen KH. Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study. *Atherosclerosis* 2013;229(2):388-395.
- Tarnoky DL, Tarnoky AD, Lazar Z, Medda E, Littvay L, Cotichini R, Fagnani C, Stazi MA, Nisticò L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Jermendy G, Préda I, Kiss RG, Karlinger K, Lannert A,

- Schillaci G, Molnar AA, Garami Z, Berczi V, Horvath I. Genetic and environmental factors on the relation of lung function and arterial stiffness. *Respiratory medicine* 2013;107(6):927-935.
- Tarnoky DL, Tarnoky AD, Medda E, Littvay L, Lazar Z, Toccaceli V, Fagnani C, Stazi MA, Nisticò L, Brescianini S, Penna L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Koller A, Osztovits J, Jermendy G, Preda I, Kiss RG, Karlinger K, Lannert A, Horvath T, Schillaci G, Molnar AA, Garami Z, Berczi V, Horvath I. Genetic influence on the relation between exhaled nitric oxide and pulse wave reflection. *Journal of breath research* 2013;7(2):026008.
- Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, Ferrelli RM, Posada de la Paz M, Hens M, Huizer E, Fregonese L, Stefanov R, Bottarelli V, Weinman A, Le Cam Y, Gavhed D, Mincarone P, Bushby K, Frazzica RG, Donati C, Vittozzi L, Jessop E. EUROPLAN: A project to support the development of National Plans on Rare Diseases in Europe. *Public health genomics* 2013;16(6):278-287.
- Taruscio D, Gentile AE, De Santis M. IRDiRC - Consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):21-22.
- Taruscio D, Mollo E. Fotografia dei centri e presidi di riferimento per le malattie rare nel Lazio: studio pilota. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):14-17.
- Taruscio D. Malattie rare e farmaci orfani. Editoriale [editorial]. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(5, Suppl 1):3.
- Tassinari R, Cubadda F, Moracci G, Aureli F, D'Amato M, Valeri M, De Berardis B, Raggi A, Mantovani A, Passeri D, Rossi M, Maranghi F. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology* 2013;Epub 2013 Jul 25:<http://dx.doi.org/10.3109/17435390.2013.822114>.
- Tatti M, Motta M, Di Bartolomeo S, Cianfanelli V, Salvioli RM. Cathepsin-mediated regulation of autophagy in saposin C deficiency. *Autophagy* 2013;9(2):241-243.
- Tavilla A, Vitarelli S, Rossi S, Foschi R. Estimates of cancer burden in Marche. *Tumori* 2013;99(3):351-358.
- Testai E, Galli CL, Dekant W, Marinovich M, Piersma AH, Sharpe RM. A plea for risk assessment of endocrine disrupting chemicals. *Toxicology* 2013;314(1):51-59.
- Testino G, Ancarani AO, Patussi V, Scafato E. Consumo rischioso-dannoso di alcol: è necessario rivedere lo screening oncologico? *Alcolologia* 2013;17(Set):11-18.
- Testino G, Ancarani AO, Sumberaz A, Patussi V, Scafato E. Alcol e prevenzione della cardiopatia ischemica [editorial]. *Alcolologia* 2013;16(Apr):10-12.
- Testino G, Patussi V, Scafato E, Ancarani AO, Borro P. Alcohol, cardiovascular disease and cancer [letter]. *Alcohol and alcoholism* 2013;48(5):627-628.
- Testino G, Patussi V, Scafato E. Epatopatia alcol-correlata e trapianto di fegato [editorial]. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(1):17-22.
- Testino G, Schiappacasse G, Viotti A, Ferrando A, Bottaro L, Ancarani AO, Patussi V, Londi I, Scafato E. Consumo di alcol e tumori. *Italian journal on addiction* 2013;3(4):23-29.
- Teunis PFM, Falkenhorst G, Ang CW, Strid MA, De Valk H, Sadkowska-Todys M, Zota L, Kuusi M, Rota MC, Simonsen JB, Mølbach K, van Duynhoven YT, van Pelt W. *Campylobacter* seroconversion rates in selected countries in the European Union. *Epidemiology and infection* 2013;141(10):2051-2057.
- Tibúrcio M, Silvestrini F, Bertuccini L, Sander AF, Turner L, Lavstsen T, Alano P. Early gametocytes of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* specifically remodel the adhesive properties of infected erythrocyte surface. *Cellular microbiology* 2013;15(4):647-659.
- Tinghino B, Pacifici R, Di Pucchio A, Palmi I, Solimini R, Faggiano F, Gorini G. Focus sulle sigarette elettroniche. *Epidemiologia e prevenzione* 2013;37(4-5):303-307.
- Titti F, Maggiorella MT, Borsetti A. Biotechnology advances for a HIV/AIDS cure [editorial]. *International journal of AIDS and its research* 2013;1(1):1-3.
- Todaro M, Turdo A, Bartucci M, Iovino F, Dattilo R, Biffoni M, Stassi G, Federici G, De Maria R, Zeuner A. Erythropoietin activates cell survival pathways in breast cancer stem-like cells to protect them from chemotherapy. *Cancer research* 2013;73(21):6393-6400.
- Tognazzo S, De Angelis R, Ciampichini R, Gatta G. Estimates of cancer burden in Veneto. *Tumori* 2013;99(3):308-317.

- Toni F. Competenze integrate nel processo di Health Technology Assessment (HTA): quale ruolo per le biblioteche e per i servizi di intelligence e documentazione scientifica. *Notizie Gidif, Rbm* 2013;23(2):3-4.
- Torre M, Luzi I, Romanini E, Zanolì G, Tranquilli LP, Masciocchi M, Leone L. Il Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP): stato dell'arte. *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia* 2013;39:90-95.
- Traversa G, Sagliocca L, Magrini N, Venegoni M. I registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. Un'introduzione. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(6):225-228.
- Traversa G, Sagliocca L, Magrini N, Venegoni M. Una prospettiva per i registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(6):280-287.
- Traversa G. A partire dai buoni risultati della ricerca non-profit. *Ricerca & pratica* 2013;29(6):261.
- Traversa G. A sostegno dei fondi regionali di farmacovigilanza. *Ricerca & pratica* 2013;29(2):74.
- Traversa G. Farmaci off-label a carico del SSN e ricerca clinica. *Ricerca & pratica* 2013;29:116-117.
- Traversa G. Fiducia negli equivalenti: migliorare l'informazione e i controlli. *Ricerca & pratica* 2013;29(1):18-20.
- Traversa G. Imparare dall'introduzione dei nuovi anticoagulanti. *Ricerca & pratica* 2013;29(5):221-222.
- Traversa G. Innovatività dei farmaci: concentrarsi sul beneficio e non sui prezzi. *Ricerca & pratica* 2013;29(4):164-165.
- Trevisi R, Nuccetelli C, Risica S. Screening tools to limit the use of building materials with enhanced/elevated levels of natural radioactivity: analysis and application of index criteria. *Construction and building materials* 2013;49:448-454.
- Trotta F, Da Cas R, Maggini M, Rossi M, Traversa G. Generic substitution of antidiabetic drugs in the elderly: does it affect adherence? [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):904.
- Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, Traversa G. Risk of perinatal death after pandemic vaccination in Italy [abstract]. *Drug safety* 2013;36(9):908.
- Trotti F, Caldognetto E, Forte M, Nuccetelli C, Risica S, Rusconi R. Estonian waterworks treatment plants: clearance of residues, discharge of effluents and efficiency of removal of radium from drinking water. *Journal of radiological protection* 2013;33(4):809-822.
- Tumino R, Capocaccia R, Traina A, Madeddu A, Contrino ML, Zigon G. Estimates of cancer burden in Sicily. *Tumori* 2013;99(3):399-407.
- Turco E, Ventura I, Minoprio A, Russo MT, Torreri P, Degan P, Molatore S, Ranzani GN, Bignami M, Mazzei F. Understanding the role of the Q338H MUTYH variant in oxidative damage repair. *Nucleic acids research* 2013;41(7):4093-4103.
- Uva P, Da Sacco L, Del Cornò E, Baldassarre A, Sestili P, Orsini M, Palma A, Gessani S, Masotti A. Rat mir-155 generated from the lncRNA Bic is 'hidden' in the alternate genomic assembly and reveals the existence of novel mammalian miRNAs and clusters. *RNA* 2013;19(3):365-379.
- Vaghi L, Benincori T, Cirilli R, Alberico E, Mussini PR, Pierini M, Pilati T, Rizzo S, Sannicolò F. Ph-tetraMebithienine, the first member of the class of chiral heterophosphines: synthesis, electronic and steric properties, metal complexes and catalytic activity. *European journal of organic chemistry* 2013;2013(36):8174-8184.
- Vaglio S, Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Cannata L, Liunbruno GM, Grazzini G. The demand for human albumin in Italy. *Blood transfusion* 2013;11(4 Suppl):s26-s32.
- Van der Helm J, Geskus R, Sabin C, Meyer L, del Amo J, Chène G, Dorrucchi M, Muga R, Porter K, Prins M, CASCADE Collaboration in EuroCoord. Effect of HCV infection on a cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997. *Gastroenterology* 2013;144(4):751-760.e2.
- van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links TP, RARECARE Working Group. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *European journal of cancer* 2013;49(11):2565-2578.
- van Dongen GAMS, Ussi AE, de Man FH, Migliaccio G. EATRIS, a European initiative to boost translational biomedical research. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013;3(2):166-174.
- Vanacore N. I registri dei farmaci neurologici. *Recenti progressi in medicina* 2013;104(6):267-271.
- Vanni F, Beccaloni E, Musmeci L. Aree agricole in siti contaminati: stato dell'arte e orientamenti attuali. *Ambiente e sviluppo* 2013;4:321-325.

- Vanni I, Migliore S, Cosseddu GM, Di Bari MA, Pirisinu L, D'Agostino C, Marcon S, Riccardi G, Agrimi U, Nonno R. Prion mutability during *in vitro* replication by protein misfolding cyclic amplification (PMCA) [abstract]. *Prion* 2013;7(Suppl):100-101.
- Vanuzzo D, Giampaoli S, Novo S, Faggiano P, Giannuzzi P, Romeo F. Prevenzione cardiovascolare per il nostro tempo [editorial]. *Giornale italiano di cardiologia* 2013;14(5):323-327.
- Varani S, Cagarelli R, Melchionda F, Attard L, Salvadori C, Finarelli AC, Gentilomi A, Tigani R, Rangoni R, Todeschini R, Scalone A, Di Muccio T, Gramiccia M, Gradoni L, Viale P, Landini MP. Ongoing outbreak of visceral leishmaniasis in Bologna province, Italy, November 2012 to May 2013. *Eurosurveillance* 2013;18(29):20530.
- Vaselli GM, Tamburrini MR, Pupella S, Littera AM. La rintracciabilità trasfusionale: dati storici [abstract]. *Blood transfusion* 2013;11(2 Suppl):s66-s67.
- Vavala E, Colone M, Passariello C, Celestino I, Toccacielci L, Stringaro A, Angioletta L. Characterization of biofilms in drug-sensitive and drug-resistant strains of *Candida albicans*. *Journal of chemotherapy* 2013;25(2):87-95.
- Vavala E, Mignona G, Spano F, Stringaro A, Colone M, Sanguinetti M, Maras B, Angiolella L. The cell wall protein Rhd3/Pga29 is over-expressed in *Candida albicans* upon micafungin treatment. *Journal of chemotherapy* 2013;25(6):332-40.
- Ventura L, Miccinesi G, Buzzoni C, Crocetti E, Paci E, Foschi R, Rossi S. Estimates of cancer burden in Tuscany. *Tumori* 2013;99(3):334-341.
- Vercelli M, Quaglia A, Lillini R, Rossi S, Foschi R, Registro Tumori Regione Liguria. Estimates of cancer burden in Liguria. *Tumori* 2013;99(3):285-295.
- Veronesi G, Gianfagna F, Chambless LE, Giampaoli S, Mancina G, Cesana G, Ferrario M. Long-term prediction of major coronary or ischaemic stroke event in a low-incidence Southern European population: model development and evaluation of clinical utility. *British medical journal* 2013;3(11):e003630.
- Verschuuren M, Gissler M, Kilpeläinen K, Tuomi-Nikula A, Sihvonen A, Thelen J, Gaidelyte R, Ghirini S, Kirsch N, Prochorskas R, Scafato E, Kramers PGN, Aromaa A. Public health indicators for the EU: the joint action for ECHIM (European Community Health Indicators & Monitoring). *Archives of public health* 2013;71(1):12.
- Vescio MF, Cappelli G, Foudà PJ, Busani L, Tchidjou Kuekou H, Colizzi V, Rezza G. Individual and area-based socioeconomic influences on HIV seroprevalence in Cameroon. *Journal of public health and epidemiology* 2013;5(2):70-82.
- Vezi V, Onaran OH, Molinari P, Guerrini R, Balboni G, Calò G, Costa T. Ligands raise the constraint that limits constitutive activation in G protein-coupled opioid receptors. *Journal of biological chemistry* 2013;288(33):23964-23978.
- Villa M, Matteucci A, Gaddini L, Di Stasi AMM, Mallozzi C, Varano M, Malchiodi Albedi F, Pricci F. Early retinal neuroprotection in experimental diabetes: a role for glial cells [abstract]. *Journal of endocrinological investigation* 2013;36(5, Suppl):20.
- Vincenzi F, Corciulo C, Targa M, Casetta I, Gentile M, Granieri E, Borea PA, Popoli P, Varani K. A2A adenosine receptors are up-regulated in lymphocytes from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration* 2013;14(5-6):406-413.
- Visentin S, De Nuccio C, Bernardo A, Pepponi R, Ferrante A, Minghetti L, Popoli P. The stimulation of adenosine A2A receptors ameliorates the pathological phenotype of fibroblasts from Niemann-Pick type C patients. *Journal of neuroscience* 2013;33(39):15388-15393.
- Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Current opinion in HIV and AIDS* 2013;8(1):12-18.
- Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, Caugant DA, Kriz P, Abad R, Bambini S, Carannante A, Deghmane AE, Fazio C, Frosch M, Frosi G, Gilchrist S, Giuliani M, Hong E, Ledroit M, Lovaglio PG, Lucidarme J, Musilek M, Muzzi A, Oksnes J, Rigat F, Orlandi L, Stella M, Thompson D, Pizza M, Rappuoli R, Serruto D, Comanducci F, Boccadifuoco G, Donnelly JJ, Medini D, Borrow R. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet infectious diseases* 2013;13(5):416-425.
- Volpe G, Sozzo U, Piermarini S, Delibato E, Palleschi G, Moscone D. Towards the development of a single-step immunosensor based on an electrochemical screen-printed electrode strip coupled with immunomagnetic beads. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2013;405(2-3):655-663.

- Wallace P, Struzzo P, Della Vedova R, Tersar C, Verbano L, Lygidakis H, MacGregor R, Freemantle N, Scafato E. Randomised controlled non-inferiority trial of primary care based facilitated access to an alcohol reduction website (EFAR-FVG) [abstract]. *Addiction science & clinical practice* 2013;8(1 Suppl):A83.
- Wang D, Pan K, Subedi R, Deng X, Ahmed Z, Allada K, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Measurements of parity-violating asymmetries in electron-deuteron scattering in the nucleon resonance region. *Physical review letters* 2013;111(8):082501/1-7.
- Wasels F, Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Clostridium difficile erm(B)-containing elements and the burden on the *in vitro* fitness. *Journal of medical microbiology* 2013;62(Pt 9):1461-1467.
- Weimer LE, Fragola V, Floridia M, Guaraldi G, Ladisa N, Francisci D, Bellagamba R, Degli Antoni A, Parruti G, Giacometti A, Manconi PE, Vivarelli A, D'Ettoire G, Mura MS, Cicalini S, Preziosi R, Sighinolfi L, Verucchi G, Libertone R, Tavio M, Sarmati L, Bucciardini R, ISS-NIA Study Group. Response to raltegravir-based salvage therapy in HIV-infected patients with hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68(1):193-199.
- Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, Starc G, Rutter H, Sjöberg A, Petrauskiene A, O'Dwyer U, Petrova S, Farrugia Sant'Angelo V, Wauters M, Yngve A, Rubana IM, Breda J. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatric obesity* 2013;8(2):79-97.
- Wilmes A, Limonciel A, Aschauer L, Moenks K, Bielow C, Leonard MO, Hamon J, Carpi D, Ruzek S, Handler A, Schmal O, Herrgen K, Bellwon P, Burek C, Truisi GL, Hewitt P, Di Consiglio E, Testai E, Blaauboer B, Guillou C, Huber CG, Lukas A, Pfaller W, Mueller SO, Bois FY, Dekant W, Jennings P. Application of integrated transcriptomic, proteomic and metabolomic profiling for the delineation of mechanisms of drug induced cell stress. *Journal of proteomics* 2013;79:180-194.
- Woda C, Bassinet C, Fattibene P, Bortolin E. External dose assessment in a radiological mass casualty scenario using OSL on mobile phones [abstract]. Challenge. *CBRN Medical Defense International* 2013;Apr(Special ed):13-14.
- Wöhr M, Scattoni ML. Behavioural methods used in rodent models of autism spectrum disorders: current standards and new developments. *Behavioural brain research* 2013;251:5-17.
- Wöhr M, Scattoni ML. Neurobiology of autism. *Behavioural brain research* 2013;251:1-4.
- Wöhr M, Silverman JL, Scattoni ML, Turner SM, Harris MJ, Saxena R, Crawley JN. Developmental delays and reduced pup ultrasonic vocalizations but normal sociability in mice lacking the postsynaptic cell adhesion protein neuroligin2. *Behavioural brain research* 2013;251:50-64.
- Wojcik A, Romm H, Oestreicher U, Thierens H, Vral A, Rothkamm K, Ainsbury EA, Bendertitter M, Barquinero JF, Fattibene P, Lindholm C, Barrios L, Sommer S, Woda C, Scherthan H, Beinke C, Vojnovic B, Trompier F, Bajinskis F, Jaworska A. MULTIBIODOSE: multi-disciplinary biodosimetric tools to manage high scale radiological casualties - results and conclusions [abstract]. Challenge. *CBRN Medical Defense International* 2013;Apr(Special ed):11.
- Woudstra C, Lambert D, Anniballi F, De Medici D, Austin J, Fach P. Genetic diversity of the flagellin genes of Clostridium botulinum groups I and II. *Applied and environmental microbiology* 2013;79(13):3926-3932.
- Woudstra C, Skarin H, Anniballi F, Auricchio B, De Medici D, Bano L, Drigo I, Hansen T, Löfström C, Hamidjaja AR, Van Rotterdam BJ, Koene M, Bāyon-Auboyer MH, Buffereau JP, Fach P. Validation of a real-time PCR based method for detection of Clostridium botulinum types C, D and their mosaic variants C-D and D-C in a multicenter collaborative trial. *Anaerobe* 2013;22:31-37.
- Woudstra C, Tevell Åberg A, Skarin H, Anniballi F, De Medici D, Bano L, Koene MGJ, Löfström C, Hansen T, Hedeland M, Fach P. Animal botulism outcomes in the AniBio Threat project. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science* 2013;11(1 Suppl):s177-s182.
- Wu LA, Kanitz EE, Crumly J, D'Ancona F, Strikas RA. Adult immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *International journal of public health* 2013;58(6):865-874.
- Yabroff KR, Francisci S, Mariotto AB, Mezzetti M, Gigli A, Lipscomb J. Advancing comparative studies of patterns of care and economic outcomes in cancer: challenges and opportunities. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2013;2013(46):1-6.
- Yam XY, Birago C, Fratini F, Di Girolamo F, Raggi C, Sargiacomo M, Bachi A, Berry L, Fall G, Currà C, Pizzi E, Breton CB, Ponzi M. Proteomic analysis of detergent-resistant membrane microdomains in trophozoite blood

- stage of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Molecular and cellular proteomics* 2013;12(12):3948-3961.
- Yamamoto DL, Vitiello C, Zhang J, Gokhin DS, Castaldi A, Coulis G, Piaser F, Filomena MC, Eggenhuizen PJ, Kunderfranco P, Camerini S, Takano K, Endo T, Crescenzi M, Luther PKL, Lieber RL, Chen J, Bang M. The nebulin SH3 domain is dispensable for normal skeletal muscle structure but is required for effective active load bearing in mouse. *Journal of cell science* 2013;126(Pt 23):5477-5489.
- Yu XQ, De Angelis R, Andersson TML, Lambert PC, O'Connell DL, Dickman PW. Estimating the proportion cured of cancer: some practical advice for users. *Cancer epidemiology* 2013;37(6):836-842.
- Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bruno E, Muñoz J, Buonfrate D, Nicoletti A, García HH, Pozio E, Bartoloni A, COHEMI Project Study Group. Epidemiology and management of cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in Europe, 1990-2011. *PLoS One* 2013;8(7):e69537.
- Zanetti C, Gallina A, Fabbri A, Parolini I, Boussadia Z, Coscia C, Biffoni M, Palermo A, Fiorentini C, Sargiacomo M. Exosomes are effectual vehicles for cell-to-cell bacterial protein toxins propagation [abstract]. *Journal of extracellular vesicles* 2013;2(1 Suppl):48.
- Zetterberg E, Verrucci M, Martelli F, Zingariello M, Sancillo L, D'Amore E, Rana RA, Migliaccio AR. Abnormal P-selectin localization during megakaryocyte development determines thrombosis in the gata1low model of myelofibrosis. *Platelets* 2013;Epub 2013 Oct 31:<http://dx.doi.org/10.3109/09537104.2013.840720>.
- Zeuner A, Rizzo A. Il cordone ombelicale: fonte di cellule e speranze per nuove terapie. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2013;26(4):11-13.
- Ziccheddu G, Proietti E, Moschella F. The Janus face of cyclophosphamide: a sterile inflammatory response that potentiates cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2013;2(9):e25789.
- Zienkiewicz M, Kem-Zdanowicz I, Carattoli A, Gniadkowski M, Ceglowski P. Tandem multiplication of the IS26-flanked amplicon with the blaSHV-5 gene within plasmid p1658/97. *FEMS microbiology letters* 2013;341(1):27-36.
- Zingariello M, Martelli F, Ciaffoni F, Masiello F, Ghinassi B, D'Amore E, Massa M, Barosi G, Sancillo L, Li X, Goldberg JD, Rana RA, Migliaccio AR. Characterization of the TGF- $\beta$ 1 signaling abnormalities in the Gata1low mouse model of myelofibrosis. *Blood* 2013;121(17):3345-3363.
- Zoratto F, Fiore M, Ali SF, Laviola G, Macri S. Neonatal tryptophan depletion and corticosterone supplementation modify emotional responses in adult male mice. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(1):24-39.
- Zoratto F, Laviola G, Adriani W. Gambling proneness in rats during the transition from adolescence to young adulthood: a home-cage method. *Neuropharmacology* 2013;67:444-454.
- Zoratto F, Tringle AL, Bellenchi G, Speranza L, Travaglini D, di Porzio U, Perrone-Capano C, Laviola G, Dreyer JL, Adriani W. Impulsivity and home-cage activity are decreased by lentivirus-mediated silencing of serotonin transporter in the rat hippocampus. *Neuroscience letters* 2013;548:38-43.
- Zucchetto A, Serraino D, Dal Maso L, Birri S, Francisci S, Zigon G, De Angelis R. Cancer estimates up to 2015 in Friuli Venezia Giulia. *Tumori* 2013;99(3):318-326.
- Zunic ZS, Carpentieri C, Stojanovska ZA, Antignani S, Veselinovic N, Tollefsen T, Carelli V, Cordedda C, Cuknic O, Filipovic J, Bossew P, Bochicchio F. Some results of a radon survey in 207 Serbian schools. *Romanian journal of physics* 2013;58(Suppl):320-327.

## MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

- Bacaloni A, Di Prospero Fanghella P, Alessandrelli M, Vallifuoco M. Rischi chimici emergenti: nanomateriali. In: Carducci A, Triassi M, ed. *La valutazione dei rischi lavorativi* Roma: Società Editrice Universo; 2013. p.136-144.
- Bertozzi N, Carrozzi G, Fateh-Moghadam P, Minardi V, Sampaolo L, Gruppo tecnico PASSI nazionale. Il consumo di alcol come problema di salute pubblica in Italia: i dati del sistema di sorveglianza PASSI. In: Ugolini p, ed. *Alcol e buone prassi sociologiche. Ricerca, osservatori, piani di zona, clinica, prevenzione* Milano: FrancoAngeli; 2013.
- Branchi I, Ricceri L. Learning and memory: active and passive avoidance. In: Crusio WE, Sluyter F, Gerlai RT, Pietropaolo S, ed. *Behavioral genetics of the mouse. Vol.1. Genetics of behavioral phenotypes* Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p.291-297.
- Brera C, De Santis B, Debnach F, Gregori E, Pannunzi E. Mycotoxins. In: Nollet Leo ML, Toldrá Fidel, ed. *Food analysis by HPLC Boca Raton*: CRC Press; 2013. p.467-492.
- Carere M, Gawlik BM, Rado L, Vergari A. The future development of chemical monitoring of priority substances in the context of the Water Framework Directive. In: *Arheimer B et al, ed. Understanding freshwater quality problems in a changing world* Wallingford: IAHS Press; 2013. p.1-6.
- Carere M. Surface water bodies in contaminated sites: needs and data. In: *Contaminated sites and health. Report of two WHO workshops: Syracuse, Italy, 18 November 2011; Catania, Italy, 21-22 June 2012* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- Cirulli F, Alleva E. Reflex development. In: Crusio WE, Sluyter F, Gerlai RT, Pietropaolo S, ed. *Behavioral genetics of the mouse. Vol.1. Genetics of behavioral phenotypes* Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p.88-96.
- Costa G, Marra M, Salmaso S. La salute ai tempi della crisi. In: Genzini GF, Nicelli AL, Trabucchi M, Vanara F, ed. *Rapporto Sanità 2013. Sistema sanitario e sviluppo del Paese: alcune specificità in tempo di crisi*. Bologna: Il Mulino; 2013. p.35-116.
- Croci L, Suffredini E. Real-time PCR detection of food-borne pathogenic vibrio. In: *Rodríguez-Lázaro D, ed. Real-time PCR in food science Norfolk*: Caister Academic Press; 2013. p.135-148.
- Curley JP, Branchi I. Ontogeny of stable individual differences: genes, environment, and epigenetic mechanisms. In: Carere C, Maestripieri D, ed. *Animal personalities: behavior, physiology and evolution* Chicago: University of Chicago Press; 2013. p.277-313.
- D'Agnolo G, Bravo E. The Italian prototype networks of research biobanks. In: *Pascuzzi G et al, ed. Comparative issues in the governance of research biobanks* Berlin: Springer Verlag; 2013. p.318-325.
- D'Archivio M, Scazzocchio B, Giovannini C, Masella R. Role of protocatechuic acid in obesity related pathologies. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, ed. *Polyphenols in human health and disease, 1*. ed. Elsevier Science Publishing; 2013. p.178-191.
- De Castro P, Salinetti S. Grey literature: challenges and responsibilities for authors and editors. In: Smart P, Maisonneuve H, Polderman A, ed. *Science editors' handbook. 2*. ed. Redruth: European Association of Science Editors; 2013.
- De Filippis B, Romano E, Laviola G. Genetic modeling and neurobehavioral disorders: focus on autism. In: Patel VB, Preedy VR, Martin CR, ed. *Comprehensive guide to autism* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- Donati S. La mortalità materna. In: *Nascere a Roma oggi Roma*: Il Melograno, Centro informazione maternità e nascita; 2013. p.15.
- Drummond C, Wolstenholme A, Deluca P, Davey Z, Donoghue K, Elzerbi C, Gual A, Robles N, Goos C, Strizek J, Godfrey C, Mann KF, Zois E, Hoffman S, Gmel G, Kuendig H, Scafato E, Gandin C, Reynolds J, Segura L, Colom J, Baena B, Coulton S, Kaner E. Alcohol interventions and treatments in Europe. In: Anderson P, Braddick, Reynolds J, Gual A, ed. *Alcohol policy in Europe: Evidence from AMPHORA. 2*. ed 2013. p.72-93.
- Giuliani A, Di Paola L, Paci P, De Ruvo M, Arcangeli C, Santoni D, Celino M. Proteins as networks: usefulness of graph theory in protein science. In: *Dunn BM, ed. Advances in protein and peptide sciences. Vol. 1* Bentham Science Publishers; 2013. p.309-317.

- Grazzini G, Pupella S. Il sistema trasfusionale. In: Tartaglia R, vanucci A, ed. *Prevenire gli avventi avversi nella pratica clinica*. Milano: Springer- Verlag Italia; 2013. p.219-228.
- Laviola G, Macri S, ed. *Adaptive and maladaptive aspects of developmental stress*. New York: Springer Science + Business Media; 2013.
- Loghi M, Spinelli A, D'Errico A. Il declino dell'aborto volontario. In: *Rapporto sulla popolazione. Sessualità e riproduzione nell'Italia contemporanea*. Bologna: Il Mulino; 2013. p.97-116.
- Macri S, Laviola G. Adaptive and maladaptive regulations in response to environmental stress in adolescent rodents. In: Laviola G, Macri S, ed. *Adaptive and maladaptive aspects of developmental stress* New York: Springer Science + Business Media; 2013. p.243-256.
- Musmeci L, Falleni F, Carere M. Environmental pollution in Augusta-Priolo and Gela. In: *Human health in areas with industrial contamination* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013. p.89-99.
- Nanni Costa A, Grasso E, Coletti L, De Simone P, Filippini F. Donazione e trapianti d'organo. In: Tartaglia R, Vanucci A, ed. *Prevenire gli avventi avversi nella pratica clinica* Milano: Springer- Verlag Italia; 2013. p.143-157.
- Pacifici R, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Minutillo A, Palmi I, Solimini R, Toth G. Reporting System. *Doping Antidoping 2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento del farmaco; 2013.
- Pacifici R, Pizzi E, Di Pucchio A, Pichini S, Mortali C, Palmi I, Di Carlo S, Bacosi A, Di Giovannandrea R, Martucci L, Gori P, Solimini R, Mastrobattista L, Toth G, Minutillo A, Scaravelli G, Zuccaro P. Smettere di fumare...una questione che mi sta a cuore. *Guida pratica da leggere, compilare e personalizzare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2013.
- Petrini C. Ethical issues in pre-emptive kidney transplantation. In: De Santo NG et al, ed. *Survival is not enough. Meeting the needs of CKD patients* Napoli: Istituto italiano per gli studi filosofici, METIS; 2013. p.71-83.
- Petruciani A, Ponzani V. Formazione, occupazione e professione. In: *Rapporto sulle biblioteche italiane 2011-2012* Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2013. p.147-157.
- Pichini S, Pacifici R, Gori P, Marchei E, Marchioro L, Martucci L, Mastrobattista L, Palmi I, Pellegrini M, Rotolo MC. *Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nelle urine*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2013.
- Pichini S, Pacifici R, Gori P, Marchei E, Martucci L, Mastrobattista L, Palmi I, Pellegrini M, Rotolo MC. *Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nella matrice pilifera*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2013.
- Pichini S, Pacifici R, Mortali C, Gori P, Marchei E, Martucci L, Palmi I, Pellegrini M, Rotolo MC. *Linee guida per la determinazione delle sostanze d'abuso nella saliva*. Istituto Superiore di Sanità. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga; 2013.
- Rehm J, Gmel G, Rehm MX, Scafato E, Shield KD. What alcohol can do to European Societies. In: Anderson P, Braddick, Reynolds J, Gual A, ed. *Alcohol policy in Europe: Evidence from AMPHORA*. 2. ed 2013. p.4-16.
- Rodomonte A, Civitelli G, Muleri N, Gaudio MC. Identification and analysis of counterfeit and substandard pharmaceuticals: thermal analysis in the study of counterfeit medicines. In: Wang PG, Wertheimer AI, ed. *Counterfeit Medicines. Detection, Identification and Analysis*. Vol 2. International Labmate; 2013. p.177-205.
- Ruggeri FM, Di Bartolo I, Ostanello F, Trevisani M. *Hepatitis E virus: an emerging zoonotic and foodborne pathogen*. New York: Springer; 2013.
- Ruggeri FM, Fiore L. Advances in understanding of rotaviruses as food- and waterborne pathogens and progress with vaccine development. In: Cook N, ed. *Viruses in food and water. Risks, surveillance and control* Cambridge: Woodhead publishing; 2013. p.363-400.
- Santuocci C, Trotta F, Felicetti P, Bonetto C, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Salmaso S, Spila Alegiani S, ed. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2012*. Roma: Agenzia italiana del farmaco; 2013.
- Santuocci C, Trotta F, Felicetti P, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Salmaso S, Spila Alegiani S, ed. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2011*. Roma: Agenzia italiana del farmaco; 2013.
- Spinelli A, Lauria L, Grandolfo M. La maternità delle donne straniere. In: *Nascere a Roma oggi* Roma: Il Melograno, Centro informazione maternità e nascita; 2013. p.9-10.

Turrio Baldassarri L, Pettine P, Achene L. PCDDs and PCDFs. In: Nollet LML, De Gelder LSP, ed. *Handbook of water analysis*. 3. Ed. CRC Press; 2013. p.783-799.

Vitale A. Infrared thermography in laboratory animals. In: Luzi F, Mitchell M, Nanni Costa L, Redaelli V, ed. *Thermography: current status ad advances in livestock animals and in veterinary medicine* Brescia: Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche; 2013. p.169-173.

## RAPPORTI TECNICI

- Agazio E, Fazzini C, Rotondi D, Roazzi P, Pricci F. Aggiornamenti, criticità ed elaborazioni dati delle segnalazioni di terapia con ormone della crescita al registro Web. In: Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/26*). p.6-11.
- Aloi R, Attard Barbini D, Fiume F, Lorenzin M, Longo A, Mariotti G, Morelli M. Indicazioni per il prelievamento di prodotti di origine vegetale per il controllo ufficiale dei residui di fitofarmaci ai sensi del DM 23 luglio 2003. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/19*).
- Angelici MC, De Sanctis A, Funari E, Di Cave D, Mantelli F, Bonini S. Acanthamoeba nelle acque: un problema di sanità pubblica in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/16*).
- Attias L, Di Prospero Fanghella P, Spagnolo D, Draisci R. Valutazione del rischio associato all'esposizione attiva e passiva a nicotina e a benzene rilasciati mediante l'utilizzo di sigarette elettroniche. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/42*). p.69-78.
- Baldi F, Gentili G. Acido folico nell'era di Internet: realtà e leggende metropolitane. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.78-80.
- Barbaro MC, Salinetti S, Scavia G, ed. Latte & dintorni: rischi e benefici correlati al consumo di latte. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Dispense per la scuola 13/1*).
- Barlocci E, Ceccanti M, Fidente RM, Draisci R, Mancinelli R. Stress ossidativo alcol-correlato e differenze di genere. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/36*). p.9-14.
- Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/30*).
- Bella A, Declich S, Del Manso M, Giannitelli S, Nacca G, Rizzo C, Rota MC, Gruppo di lavoro INFLUNET, ed. INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2011-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/29*).
- Benelli E, Scavia G. Per fare il latte ci vuole un nuovo nato: breve storia del latte e dell'allevamento. In: Barbaro MC, Salinetti S, Scavia G, ed. Latte & dintorni: rischi e benefici correlati al consumo di latte. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Dispense per la scuola 13/1*). p.1-4.
- Bochicchio F, Chalupnik S, Gondin de Fonseca AM, Hampe D, Kim CK, Kleinschmidt R, Martin P, Vajda N. National and regional surveys of radon concentration in dwellings: review of methodology and measurement techniques. *IAEA analytical quality in nuclear applications series 2013;IAEA/AQ/33*:
- Bonadonna L, Briancesco R, Brunetto B, Coccia AM, De Gironimo V, Della Libera S, Fuselli S, Gucci PMB, Iacovacci P, Lacchetti I, La Rosa G, Meloni P, Paradiso R, Pini C, Semproni M, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/37*).
- Bonadonna L, Marletta M, ed. Analisi microbiologiche dei prodotti cosmetici: procedure e metodi di riferimento. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/15*).
- Bonadonna L, Marletta M. Premessa. In: Bonadonna L, Marletta M, ed. Analisi microbiologiche dei prodotti cosmetici: procedure e metodi di riferimento. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/15*). p.vii-viii.
- Bonomo P, Battistone A, Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Labianca M, Simeoni J, Pennino F, Cicala A, Castiglia P, Fiore L. Sorveglianza ambientale di rotavirus in alcune città italiane e correlazione con ceppi identificati in bambini con gastroenterite, nelle stesse città e periodo. In: Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, ed. RotaNet-Italia: epidemiologia molecolare dei rotavirus attraverso la sorveglianza nelle Regioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/32*). p.74-77.

- Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. IV Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-13 giugno 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/18).
- Brera C, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, De Santis B. Aspetti pratici legati ad una corretta esecuzione delle procedure di campionamento. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. IV Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-13 giugno 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/18). p.24-30.
- Brera C, ed. Premessa. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. IV Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-13 giugno 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/18). p.v-vi.
- Brera C, Gregori E, Pastorelli A, Fiori M, Stacchini P, De Santis B, Debegnach F. Determinazione di zearalenone e suoi metaboliti in urine bovine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Pannunzi E, Barea Toscan MC, ed. IV Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-13 giugno 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/18). p.80-86.
- Buonocore P, Ruggeri S, Salvatore M, Aguzzi A, Granata O, Ugolini G, Taruscio D. Aggiornamento del programma "Folati: mattoni per la vita": il ruolo dei social network. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.74-77.
- Cabella R. Mutuo riconoscimento di rodenticidi contenenti sostanze anticoagulanti: la linea guida delle autorità competenti. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/30). p.20-22.
- Caiola S, Gallina A. Manuale operativo per l'uso delle sostanze chimiche nei laboratori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/34).
- Caprioli A, De Castro P. Premessa. In: Barbaro MC, Salinetti S, Scavia G, ed. Latte & dintorni: rischi e benefici correlati al consumo di latte. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Dispense per la scuola* 13/1). p.iii-iv.
- Cataldi L. Valutazione dell'equivalenza tecnica nell'autorizzazione dei prodotti biocidi. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/30). p.23-30.
- Cattaneo C, De Mei B, Giovannelli I, Quarchioni E. Comunicazione in HBSC-Italia: un intervento sul campo. In: Cavallo F, Giacchi MV, Vieno A, Galeone D, Tomba A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, ed. Studio HBSC-Italia (Health Behaviour in School-aged Children): rapporto sui dati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/5). p.98-115.
- Cavallo F, Giacchi MV, Vieno A, Galeone D, Tomba A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, ed. Studio HBSC-Italia (Health Behaviour in School-aged Children): rapporto sui dati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/5).
- Cavallo F, Spinelli A, Galeone D, Giacchi MV, Santinello M, De Mei B, Gruppo HBSC-Italia 2010. Conclusioni e prospettive future. In: Cavallo F, Giacchi MV, Vieno A, Galeone D, Tomba A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, ed. Studio HBSC-Italia (Health Behaviour in School-aged Children): rapporto sui dati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/5). p.117-118.
- Chiarotti F, Veronesi A. Cenni di epidemiologia dei disturbi dello spettro autistico. In: Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F, ed. Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/25). p.4-10.
- Chiudioni F, Marcheggiani S, Puccinelli C, Piccari F, Mancini L, ed. Le macrofite acquatiche per la valutazione ecologica delle acque correnti del Parco Regionale dell'Appia Antica di Roma. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/7).
- Coclite D, Napoletano A, Barbina D. Metodologia. In: De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Dalla Ragione L, Spera G, Di Fiandra T. Conferenza di consenso Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 ottobre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/6). p.5-12.
- Comba P, Zona A. Asbestos-related diseases. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la

- formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.11-15.
- Comba P, Zona A. Enfermedades relacionadas con el asbesto. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.73-77.
- Cresti R. Revisione dei principi attivi biocidi: un programma ambizioso? In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/30*). p.6-12.
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Duca E, Trotta F, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/11*).
- Dalla Ragione L, De Virgilio G. Introduzione. In: De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Dalla Ragione L, Spera G, Di Fiandra T. Conferenza di consenso Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 ottobre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/6*). p.1-4.
- D'Argenio P, Carbonelli A, Cofini V, Diodati G, Gigantesco A, Granchelli C, Luzi P, Mancini C, Minardi V, Mirante N, Tarolla E, Trinito MO, Bella A, Salmaso S. Risultati dello Studio CoMeTes (Conseguenze a Medio Termine del Sisma): stato di salute della popolazione dopo il terremoto del 2009 in Abruzzo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/2*).
- Davanzo F, Settimi L, Milanese G, Marcello I, Sesana F, Giordano F, Celentano A, Urbani E, Panzavolta G, Cossa L, Tomoiaga A, Travaglia A, Dimasi V. Esposizioni pericolose a sigarette elettroniche rilevate dal Centro Antiveneni di Milano. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/42*). p.89-95.
- De Castro P, Marsili D, ed. Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 10*).
- De Castro P, Marsili D. Presentazione. In: De Castro P, Marsili D, ed. Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 10*). p.3-6.
- De Castro P. Enhancing scientific research results through the publication of open access journal articles: a suggested training programme. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.52-61.
- De Castro P. Valorizar los resultados de la investigación científica a través de la publicación de artículos de revistas en acceso abierto: un recorrido de capacitación. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.117-126.
- De Nicolò S, Mancinelli R, Carito V, Tirassa P, Fiore M, Ceccanti M. Alcol e fattori di crescita neuronali. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/36*). p.69-79.
- De Santi AM, Mendico S, Santilli V, Gruppo CARE (Comunicazione, Accoglienza, Rispetto, Empatia) Riabilitazione, ed. Manuale di autovalutazione della comunicazione in ambito riabilitativo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/1*).
- De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Dalla Ragione L, Spera G, Di Fiandra T. Conferenza di consenso Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 ottobre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/6*).
- Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Fiore L. Caratterizzazione molecolare di ceppi di rotavirus G8P[8] identificati in Croazia nel 2006. In: Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, ed. RotaNet-Italia: epidemiologia molecolare dei rotavirus attraverso la sorveglianza nelle Regioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/32*). p.78-80.

- Di Benedetto C, Leone L, Pizzarelli S, Della Seta M. Ethicsweb technical guides. Manual for the creation of standards and guidelines for sharing information on Document-Like Information Objects (DLIO) in the field of ethics and science. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/23).
- Di Consiglio E, Testai E. Valutazione del rischio per la tutela della salute umana in conformità con la nuova normativa europea sui prodotti biocidi. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/30). p.49-58.
- Di Prospero Fanghella P, Attias L, Izzo P, Nania MA. Valutazione del pericolo connesso all'uso delle miscele utilizzate come liquidi di ricarica per le sigarette elettroniche. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/42). p.59-68.
- Di Pucchio A, Palmi I, Solimini R, Pacifici R. Sigaretta elettronica: il punto di osservazione dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/42). p.1-14.
- Di Pucchio A, Solimini R, Palmi I, Pacifici R, Pichini S. Sigaretta elettronica e tabagismo. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/42). p.46-58.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Mereckiene J, Cotter S, O'Flanagan D, Valentiner-Branth P, Muscat M, D'Ancona F. Review of outbreaks and barriers to MMR vaccination coverage among hard-to-reach populations in Europe. Venice II Consortium. September 2012. Review of outbreaks and barriers to MMR vaccination coverage among hard-to-reach populations in Europe. Venice II Consortium. September 2012 2013;
- Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2009-2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/21).
- Fazzini C, Rotondi D, Agazio E, Pricci F. Elaborazioni dati. In: Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/26). p.12-18.
- Fazzo L, Comba P. Mesothelioma mortality surveillance in Italy. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/31). p.16-25.
- Fazzo L, Comba P. Vigilancia de la mortalidad por mesotelioma en Italia. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/31). p.78-87.
- Ferranti C, Palleschi L, Famele M, Abenavoli C, Draisci R, Mancinelli R. Alcol e ormoni: differenze di genere. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/36). p.80-88.
- Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, ed. RotaNet-Italia: epidemiologia molecolare dei rotavirus attraverso la sorveglianza nelle Regioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/32).
- Fuselli S, Pillozzi A, Santarsiero A, Settimo G, Brini S, Lepore A, de Gennaro G, Demarinis Loiotile A, Marzocca A, De Martino AM, Mabilia R, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Strategie di monitoraggio dei composti organici volatili (COV) in ambiente indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/4).
- Garaci E, Chiancone E. Prefazione. In: De Castro P, Marsili D, ed. Il curaro degli Indios dell'Amazzonia da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettolo e dell'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* 10). p.1-2.
- Gentile AE, Luzi I. Poster presentation. In: Luzi I, Gentile AE, Taruscio D, ed. First international congress Narrative medicine and rare diseases. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 4, 2012. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/13). p.41-43.

- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28).
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite nel panorama europeo. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.167-174.
- Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.175-178.
- Granata O, Carbone P, Taruscio D. Attività di formazione e informazione per la prevenzione primaria di difetti congeniti. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.85-98.
- Gruppo di lavoro SNLG, Mele A, Blandizzi C, Cusano F, D'Angelo F, De Masi S, De Pità O, Lacorte E, Mantarro S. Il trattamento della psoriasi nell'adulto. *Sistema nazionale per le linee guida* (SNLG) 2013;25:
- Gruppo di lavoro SNLG, Mele A, D'Angelo F, Lacorte E, Locuratolo N, Vanacore N. Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson. *Sistema nazionale per le linee guida* (SNLG) 2013;24:
- Gruppo di lavoro SNLG, Taruscio D, Morciano C, Polizzi A. Gestione dell'aniridia congenita. *Sistema nazionale per le linee guida* (SNLG) 2013;
- Gruppo Tecnico Operativo del Sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento, Luzi P, ed. Sperimentazione PASSI d'Argento (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia): verso un sistema nazionale di sorveglianza della popolazione ultra64enne. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/9).
- Gustavino B, Cacioli S, Mancini L, ed. Linea guida del test dei micronuclei in *Vicia faba* per la valutazione di effetti mutageni in acque dolci e sedimenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/27).
- Ianiro G, Delogu R, Ruggeri FM, Fiore L. Filogenesi di ceppi di rotavirus umani G9P[8] identificati in Italia, 2007-2010. In: Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, ed. RotaNet-Italia: epidemiologia molecolare dei rotavirus attraverso la sorveglianza nelle Regioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/12). p.72-73.
- Loghi M, Spinelli A, D'Errico A. Abortività spontanea. Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2013;182-186.
- Luzi I, Gentile AE, Taruscio D, ed. First international congress Narrative medicine and rare diseases. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 4, 2012. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/13).
- Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/36).
- Mancinelli R, Palleschi L, Famele M, Ferranti C, Abenavoli C, Draisci R. Liquidi di ricarica per la sigaretta elettronica: metodi di prova e criteri di controllo. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/42). p.79-88.
- Mancinelli R. Determinanti di genere nelle problematiche alcol-correlate. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/36). p.3-8.
- Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Tait S. Alimentazione e malformazioni congenite: prospettive per un approfondimento. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.108-116.
- Marchetto A, Agostinelli C, Alber R, Beghi A, Bracchi S, Buzzi F, Carena E, Cavalieri S, Cimoli F, Costarao S, Crescentini I, Della Bella V, Di Brizio M, Fioravanti M, Fogliati P, Formenti R, Galbiati M, Galimberti F, Macor A, Mancini L, Marcheggiani S, Marchi G, Musazzi S, Nicola A, Padula R, Pozzi S, Puccinelli C, Rinaldi E, Rustighi C, Testa P, Thaler B, Vendetti C, Zorza R. Indice per valutazione della qualità delle acque lacustri italiane a partire dalle diatomee epifittiche ed epilittiche (EPI-L). Indici per la valutazione della qualità ecologica dei laghi. Report 2013;CNR-ISE(02.13):75-92.

- Marcocchia D, Narciso L, Smeriglio A, Trombetta D, Lorenzetti S. Sindrome della disgenesi testicolare: un saggio prostata-mediato per individuare sostanze chimiche che potrebbero alterare lo sviluppo riproduttivo maschile. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.123-128.
- Marsili D, Comba P, De Castro P. Cooperación con América Latina para la disseminación de la información científica en ambiente y salud pública. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.65-67.
- Marsili D, Comba P, De Castro P. Italy-Latin America cooperation for the dissemination of scientific information on environment and public health. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.3-5.
- Marsili D, Comba P. Asbestos case and its current implications for global health. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.48-51.
- Marsili D, Comba P. El caso del asbesto y su implicaciones actuales para la salud global. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.113-116.
- Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*).
- Marsili D. Policies for contrasting asbestos-related diseases at global level. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.34-40.
- Marsili D. Políticas para contrastar las enfermedades relacionadas con el asbesto a nivel global. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.97-104.
- Mattei E, Censi F, Triventi M, Bartolini P, Delogu A, Angeloni A, Del Guercio M, Calcagnini G. Sistema ottico per la misura delle correnti indotte su elettrocateri di pacemaker durante esami di risonanza magnetica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/40*).
- Milana MR, Denaro M, Feliciani R, Gesumundo C, Maggio A, Mannoni V, Panico O, Padula G, ed. Progetto CAST (Contatto Alimentare Sicurezza e Tecnologia). Linee guida per il riscontro documentale sull'applicazione del Regolamento (CE) n. 2023/2006. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/14*).
- Musmeci L. Foreword. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.iii-iv.
- Musmeci L. Presentazione. In: Bonadonna L, Marletta M, ed. Analisi microbiologiche dei prodotti cosmetici: procedure e metodi di riferimento. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/15*). p.v.
- Oleari F. Introduzione. In: De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Dalla Ragione L, Spera G, Di Fiandra T. Conferenza di consenso Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 ottobre 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/6*). p.ix.
- Orlacchio A, Romeo P, Inserra MC, Grigioni M, Giansanti D, ed. Guidelines for quality assurance and technical requirements in teleradiology. English translation and revision of Rapporti ISTISAN 10/44. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/38*).

- Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/42*).
- Panei P. Valutazione del bilancio tra aspetti clinici e costi del trattamento con GH. In: Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/26*). p.39-40.
- Pasetto R. Asbesto en las áreas contaminadas: el papel de las exposiciones ocupacionales y ambientales, prioridad para el saneamiento. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.92-96.
- Pasetto R. Asbestos in contaminated sites: occupational and environmental exposures, priorities for remediation. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.29-33.
- Pasetto R. Estimates of asbestos burden of disease in countries with different data availability. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.41-47.
- Pasetto R. Evaluación de la carga de enfermedad debida al asbesto en países con diferentes disponibilidades de datos. In: Marsili D, ed. Italy-Latin America cooperation: a contribution to training on prevention of asbestos-related diseases / Cooperación Italia-América Latina: una contribución a la formación en la prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/31*). p.105-112.
- Piccinini V, Facco G, Pupella S, Lanzoni M, Catalano L, Grazzini G. Malattie trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori (2009-2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/33*).
- Pichini S, Solimini R, Pizzi E, Minutillo A, Pacifici R. Biomarcatori materno-fetali dell'esposizione prenatale all'alcol etilico. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/36*). p.15-33.
- Pizzi E, Di Pucchio A, Mastrobattista L, Pacifici R. Servizi a supporto delle problematiche legate all'alcol: l'esperienza del telefono verde alcol dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/36*). p.100-110.
- Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/26*).
- Pricci F, Agazio E, Fazzini C, ed. Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita e la sorveglianza epidemiologica. In: Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/26*). p.3-5.
- Pricci F. Premessa. In: Pricci F, Agazio E, ed. IV Convegno nazionale Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/26*). p.iii-iv.
- Quintarelli F, Baldi F, Fabbri A. Ipotiroidismo e gravidanza: rischio di malformazioni congenite. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.148-157.
- Romi R, Toma L. Protocolli preliminari per l'esecuzione dei saggi d'efficacia dei biocidi. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/30*). p.31-42.
- Rosmini F, Ferrigno L. Esercizi di etica della ricerca 2: discussione di cinque casi controversi (1993-2010). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/24*).

- Rubbiani M. Nuovo regolamento (UE) 528/2012: prospettive e novità dalla Commissione Europea. In: Bascherini S, Fornarelli L, Iela MT, Rubbiani M, ed. Convegno Valutazione dei prodotti biocidi: criticità e novità legislative. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 novembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/30*). p.1-5.
- Ruggeri FM, Delogu R, Ianiro G, Fiore L, Gruppo di studio RotaNet-Italia. Sorveglianza molecolare delle gastroenteriti da rotavirus in età pediatrica in Italia, 2010-2011. In: Fiore L, Ruggeri FM, Delogu R, ed. RotaNet-Italia: epidemiologia molecolare dei rotavirus attraverso la sorveglianza nelle Regioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/32*). p.1-6.
- Ruggeri S, Baldi F, Ugolini G, Mantovani A. Acido folico: un caso per la valutazione integrata di benefici e rischi. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.12-22.
- Ruggeri S, Granata O. Strumenti di comunicazione efficace per la promozione di acido folico e alimentazione ricca in folati. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.53-66.
- Salmaso S. Premessa. In: Gruppo Tecnico Operativo del Sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento, Luzi P, ed. Sperimentazione PASSI d'Argento (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia): verso un sistema nazionale di sorveglianza della popolazione ultra64enne. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/9*). p.7.
- Santarsiero A. Aspetti igienico-sanitari, tecnici e normativi nell'edilizia cimiteriale: valutazione preliminare del calcestruzzo aerato autoclavato in sostituzione dei materiali previsti dal DPR 285/90. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/22*).
- Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Ghirini S, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/3*).
- Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S, Parisi N, Di Pasquale L, Gandin C. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2013*;40-47.
- Scaravelli G, De Luca R, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Spoletini R, Fiaccavento S, Speziale L, D'Aloja P. Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Attività nel 2007. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/12*).
- Scaravelli G, De Luca R, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Spoletini R, Fiaccavento S, Speziale L, D'Aloja P. Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Attività nel 2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/20*).
- Scattoni ML. Neurobiologia dell'autismo. In: Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F, ed. Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/25*). p.11-16.
- Scavia G. Latte crudo: il rischio microbiologico legato al suo consumo. In: Barbaro MC, Salinetti S, Scavia G, ed. Latte & dintorni: rischi e benefici correlati al consumo di latte. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Dispense per la scuola 13/1*). p.21-28.
- Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanese G. Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2009. Quarto rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/8*).
- Smeriglio A, Marcocchia D, Narciso L, Lorenzetti S, Trombetta D. Sicurezza ed efficacia dei rimedi erboristici in gravidanza. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/28*). p.101-107.
- Solimini R, Di Pucchio A, Palmi I, Pacifici R. La sigaretta elettronica nel mercato nazionale e internazionale. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN 13/42*). p.15-23.

- Solimini R, Palmi I, Di Pucchio A, Pacifici R. Sigaretta elettronica: la posizione delle istituzioni internazionali. In: Pacifici R, Draisci R, ed. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/42). p.24-33.
- Spinelli A, Galeone D, Lamberti A, Menzano MT, Nardone P, Spizzichino L, Baglio G, Buoncristiano M, Pediconi M, Silani MT, Gruppo HBSC-Italia 2010. Progetto “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni” nell’ambito del programma “guadagnare salute”. In: Cavallo F, Giacchi MV, Vieno A, Galeone D, Tomba A, Lamberti A, Nardone P, Andreozzi S, ed. Studio HBSC-Italia (Health Behaviour in School-aged Children): rapporto sui dati 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/5). p.3-5.
- Spinelli A, Loghi M, D’Errico A, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S. Abortività volontaria. *Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell’assistenza nelle regioni italiane* 2013;187-189.
- Spinelli A, Nardone P, Lamberti A, Buoncristiano M, Gruppo oKkio alla SALUTE 2012. Sovrappeso e obesità nei bambini (OKkio alla SALUTE). *Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell’assistenza nelle regioni italiane* 2013;63-65.
- Tarani L, Mancini C, Martini M, Tarani F, Parlapiano G, Pimpolari L, Mancini F. Aspetti clinici della sindrome feto-alcolica. In: Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R, ed. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/36). p.34-48.
- Taruscio D, Granata O, Carbone P, Mantovani A, ed. Introduzione. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.1-3.
- Taruscio D, Granata O, Carbone P, Mantovani A. Introduzione. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.1-3.
- Taruscio D. Introduzione. In: Luzi I, Gentile AE, Taruscio D, ed. First international congress Narrative medicine and rare diseases. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 4, 2012. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/13). p.3-4.
- Tassinari R, Aureli F, D’Amato M, Moracci G, Raggi A, Cubadda F, Maranghi F. Potenziale fattore di rischio emergente per la salute riproduttiva e le malformazioni congenite: i nanomateriali. In: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D, ed. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/28). p.117-122.
- Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F, ed. Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/25).
- Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F. Introduzione. In: Venerosi A, Scattoni ML, Chiarotti F, ed. Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico dei soggetti autistici: il ruolo dei pediatri. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/25). p.1-3.
- Vichi M, Ghirini S. Suicidi. *Rapporto Osservasalute 2013. Stato di salute e qualità dell’assistenza nelle regioni italiane* 2013;163-168.
- Vichi M, Minelli G, D’Ottavi SM, Loreto G, Manno V, Masocco M, Rago G, Cialesi R, Frova L, Marchetti S, Demaria M, Conti S. La mortalità in Italia nell’anno 2010. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Rapporti ISTISAN* 13/10).

## ATTI DI CONGRESSO

- Altabella L, Ceci C, Macri S, Canese R, Laviola G. Environmental enrichment modulates individual response to cannabinoid administration in mice: a 1H MRS study. In: 4. *Congresso annuale dell'Italian chapter dell'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Abstracts*; October 24-25, 2013; Perugia. 2013. p.P-33.
- Altabella L, Zoratto F, De Pasquale F, Laviola G, Adriani W, Canese R. Brain development during adolescence: metabolic, anatomical and functional characterisation in rats. In: 4. *Congresso annuale dell'Italian Chapter dell'ISMRM. Abstracts*; October 24-25, 2013; Perugia. 2013.
- Ambrozzi AM, Brera C, De Santis B, Debegnach F, Miraglia M, Aureli F, D'Amato M, Cubadda F. The problem of contaminants in human milk, with particular reference to mycotoxins: an ignored issue to be better studied also for milk banks. In: 2. *International Congress of the European Milk Bank Association (EMBA). Scientific program & abstract book*; November 8-9, 2013; Istanbul. 2013.
- Ammendolia MG, Agamennone M, Pietrantonio A, Lannutti F, Superti F. Peptides from bovine lactoferrin as broad-spectrum inhibitors of influenza virus. In: 11. *International Conference on Lactoferrin Structure, Function & Applications. Abstract book*; October 6-10, 2013; Roma. 2013. p.38.
- Andreuccetti D, Ardoino L, Barbieri E, Bartolini P, Burriesci G, Calcagnini G, Coniglio A, Di Liberto R, Falsaperla R, Lopresto V, Mattei E, Pinto R, Polichetti A, Tomaiuolo M, Zoppetti N. Verso la definizione di una procedura condivisa per la valutazione dell'esposizione occupazionale ai campi elettrici e magnetici generati dagli elettrobisturi. In: 36. *Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 18-20 settembre 2013; Palermo. 2013.
- Anzani A, Petrini C. Italian workgroup. In: Carrasco De Paula I, Pegoraro R, ed. Faith and human life. 19. *General assembly of members of the Pontifical Academy for Life. Proceedings*; February 21-23, 2013; Vatican City. Rome: Pontifical Academy for Life; 2013. p.151-156.
- Aureli F, D'Amato M, Moracci G, Raggi A, Cubadda F. From trace elements to inorganic engineered nanomaterials: how advances in analytical science are essential for risk assessment. In: 13. *Encontro Nacional sobre Contaminantes Inorgânicos (ENCI). Abstracts*; 17-19 de Junho, 2013; Ribeirão Preto. 2013. p.35.
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Analytical detection of engineered inorganic nanomaterials in food at ISS. In: *International Conference NanotechITALY 2013. Abstracts*; November 27-29, 2013; Venezia. 2013.
- Aureli F, Sorbo A, D'Amato M, Moracci G, Raggi A, Turco AC, Cubadda F. Challenges in nanotoxicological studies of silicon and titanium dioxide using an analytical platform based on reaction cell ICP-MS as elemental detector. In: *European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry. Abstracts*; February 10-15, 2013; Krakow. 2013. p.155.
- Aureli F. Analytical determination of nanomaterials in food. In: *Nanomateriali nel settore alimentare: nuovi approcci per la valutazione di sicurezza. Abstract book*; 27 settembre 2013; Roma. 2013. p.10-11.
- Barbina D, Mazzaccara A, Guerrera D, Ruffini M, Allegri E, Bozzano C, Carbone L, Romano E. Un'esperienza di costruzione collaborativa di corsi e-learning con Moodle. In: 27. *Didattica 2013. Tecnologie e metodi per la didattica del futuro, Atti*; 7-9 maggio 2013; Pisa. 2013. p.1077-1080.
- Beccaloni E, Carere M, Lucentini L, Achene L, Pineschi G. Necessità di una linea guida nazionale per l'utilizzo delle acque ad uso irriguo e alimentare alla luce del nuovo piano di salvaguardia delle risorse idriche europee. In: 17. *International Trade Fair of Material & Energy Recovery and Sustainable Development (Ecomondo 2013). Proceedings*; November 6-9, 2013; Rimini. 2013.
- Bellenghi M, De Feo A, Felicetti F, Pedini F, Errico MC, Bottero L, Felli N, Mattia G, Carè A. A polymorphism at the miR-221&222 binding site in the 3'UTR of SCD5 fatty acid desaturase is associated with melanoma progression. In: 55. *Congresso nazionale della Società italiana di cancerologia (SIC). Abstracts*; September 23-26, 2013; Catanzaro. 2013.
- Berry A, Bellisario V, Capoccia S, Luoni A, Riva MA, Cirulli F. Long-term effects of prenatal stress on neuroendocrine function and emotional behaviour in rats are gender specific and involve changes in hypothalamic BDNF expression. In: 45. *Brain and Behaviour Society Meeting (EBBS). Abstracts*; September 6-9, 2013; Munich. 2013.
- Berry A, Capoccia S, Bellisario V, Raggi C, Panetta P, Barbati C, Ortona E, Giorgio M, Cirulli F. Prolonged social isolation affects neuroendocrine, immune responses and hypothalamic BDNF expression in response to stress in a

- genetic model of cancer susceptibility. In: 43. *Annual Meeting of the International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE). Stress, Rhythm and Blues. Abstracts*; August 20-22, 2013; Leiden. 2013.
- Bertuccini L, Costanzo M, Iosi F, Tinari A, Terruzzi F, Stronati L, Cucchiara S, Superti F. Effect of bovine lactoferrin on Crohn's disease-associated Adherent-Invasive Escherichia coli strain LF82 interactions with human intestinal cells. In: 11. *International Conference on Lactoferrin Structure, Function & Applications. Abstract book*; October 6-10, 2013; Roma. 2013. p.37.
- Bocca B, Petrucci F, Alimonti A. Heavy metals in tattoo inks. In: 1. *International Conference on Tattoo Safety. BfR Symposium. Abstracts*; June 6-7, 2013; Berlin. 2013. p.14.
- Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM, Fonda A, Meloni P, Semproni M. Microbiological quality and product labelling of tattoo inks. In: 1. *European Congress on Tattoo and Pigment Research. Proceedings*; November 13-14, 2013; Copenhagen. 2013.
- Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S, Fratini M, Grassano L, La Rosa G, Semproni M. Water quality assessment and management in SPA. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.97.*
- Bonadonna L, Briancesco R, Paradiso R, Semproni M. Free-living amoebae and enteric protozoa isolated in swimming pool. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.75.*
- Bonomo P, Ianiro G, Battistone A, Delogu R, Ruggeri FM, Labianca M, Chironna M, Pennino F, Campagnuolo R, Cicala A, Giammanco GM, Castiglia P, Serra C, Fiore L. Common and uncommon RVA genotypes found in sewage and children with acute diarrhea in Italy, 2010-2011. In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.65-66.
- Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C4).
- Bortolin E, Boniglia C, Della Monaca S, Gargiulo R, Quattrini MC, Nuccetelli C, Fattibene P. Dose reconstruction with cigarette tobacco in case of radiological emergency. In: 36. *Convegno nazionale di radioprotezione. Atti*; 18-20 settembre 2013; Palermo. 2013. p.79-86.
- Bottoni P, Bonadonna L, Caroli S, Záray G. Emerging issues on degradation by-products deriving from personal care products and pharmaceuticals during disinfection processes of water used in swimming pools. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.99.*
- Bozzuto G, Bombelli C, Altieri B, Giansanti L, Stringaro A, Colone M, Toccaceli L, Formisano G, Molinari A, Mancini G. Stereochemistry of the gemini surfactant influences the final fate of cationic liposomes in human tumor cells. In: *Microscopy Conference (MC) 2013. Abstracts*; August 25-30, 2013; Regensburg. 2013. p.202-203.
- Bozzuto G, Calcabrini A, Colone M, Toccaceli L, Stringaro A, Molinari A. Tea tree oil might aid combat against melanoma. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C4). p.43.*
- Bozzuto G, Colone M, Condello M, Toccaceli L, Molinari A. A comparative study of migratory and invasive behaviours of tumor cells. In: *ABCD Congress 2013. Programme and abstracts*; September 12-14, 2013; Ravenna. 2013. p.80.
- Bozzuto G, Toccaceli L, Galli R, Molinari A. Study of migratory and invasive behaviour of glioblastoma cancer stem cells. In: *ABCD Congress 2013. Programme and abstracts*; September 12-14, 2013; Ravenna. 2013. p.101.
- Bravo E, Calzolari A, Napolitani F, Rossi AM, Mabile L, De Castro P, Cambon-Thomsen A. Bioresources citation in scientific publishing as a tool to promote trust building in biobanking. In: *Brocher Workshop Exploring Innovative Mechanisms to Build Trust in Human Health Research Biobanking. Abstracts*; June 12-13, 2013; Geneva. 2013.

- Brera C, Guarino C. Aflatossina B1 nel mais: aspetti normativi e valutazione dei residui nelle specie animali. In: *Giornata di studio presso l'Accademia dei Georgofili. Atti*; 21 marzo 2013; Firenze. 2013.
- Briancesco R, Paradiso R, Semproni M, Grassano L, Bonadonna L. A case study of cutaneous mycobacteriosis in children attending a school-annexed swimming pool. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa*. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C1*). p.72.
- Cambon-Thomsen A, De Castro P, Napolitani F, Rossi AM, Calzolari A, Mabile L, Bravo E, Bioresources Research Impact Factor (BRIF) Working Group. Standardizing citation of bioresources in scientific publications. In: *7. International Congress on Peer Review and Biomedical Publication. Final Program and abstracts*; September 8-10, 2013; Chicago. 2013. p.47.
- Cambon-Thomsen A, Mabile L, De Castro P, Napolitani F, Rossi AM, Bravo E. The BRIF (Bioresource Research Impact Factor) as a tool for tracing and promoting the use of bioresources. In: Sipka P, ed. *5. Belgrade International Open Access Conference 2012. Abstracts*; May 17-19, 2012; Belgrade. Belgrade: Centre for Evaluation in Education and Science; 2013.
- Campa A, Esposito G, Benassi M, Pecchia I, Tabocchini MA. Gamma irradiation facility for low dose/dose rate *in vitro* biological studies. In: *2. Periodic Meeting of DoReMi. Abstracts*; January 22-24, 2013; Paris. 2013.
- Candela M, Biagi E, Turrone S, Rampelli S, Carbonero F, Fiorentini C, Brigidi P. Diet inflammation and colorectal cancer, when mutualism breaks. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.5.
- Canese R, Ricci A, Pisanu ME, Paris L, Altabella L, Surrentino E, Bagnoli M, Liliac L, Granata A, Canevari S, Mezzanzanica D, Iorio E, Podo F. Alterations detected by 1H MRS and MRI in a preclinical model of ovarian cancer treated with a phosphatidylcholine-specific phospholipase C inhibitor are associated with downmodulation of HER2 expression and reduced *in vivo* tumor growth. In: *4. Congresso annuale dell'Italian chapter dell'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Abstracts*; October 24-25, 2013; Perugia. 2013. p.O-04.
- Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Crestini A, Tosto G, Troili F, Lenzi GL, Confaloni A, Bruno G. Fenotipizzazione della malattia di Alzheimer familiare: il caso della presenilina 2. In: Lombardo FL, Ruggeri P, Vanacore N, ed. *7. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza Istituto Superiore di Sanità*. Roma, 15 novembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C5*). p.12.
- Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Raggi C, Panetta P, Barbati C, Ortona E, Giorgio M, Pelicci PG, Alleva E, Cirulli F. Stress affects neuroendocrine, immune and gene expression response in a mouse model of breast cancer. In: *45. Brain and Behaviour Society Meeting (EBBS). Abstracts*; September 6-9, 2013; Munich. 2013.
- Caprari P, Caforio MP, Panicali S, Luchetti L, Molinari A, Toccaceli L, Formisano G, Girelli G, Grazzini G. Hereditary spherocytosis and storage lesion: biochemical, rheological, and ultrastructural studies. In: *5. European Symposium on Rare Anaemias, 1. Italian Thalassaemia Meeting for Patients and Health Professionals. Abstracts*; November 15-16, 2013; Ferrara. 2013.
- Carbone P, Granata O, Polizzi A, Sanseverino A, Amicosante AMV, Caruso U, Cerbo M, Cerone R, Chessa L, Congiu ME, Dionisi Vici C, Facchin P, Larizza L, Mazzucato M, Privitera MG, Rizzo G, Taruscio D. Lo screening neonatale esteso in Italia: una analisi a livello nazionale. In: Granata O, Carbone P, Taruscio D, ed. *Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C7*). p.16-18.
- Carere M, Cicero MR, Falleni F, Beccaloni E, Beccaloni M. Sediment mercury contamination in Italian lagoons: procedures of risk assessment. In: *7. International Conference on Remediation of Contaminated Sediments (2013 Battelle Conference). Abstracts*; February 4-7, 2013; Dallas. 2013.
- Carere M, Polesello S, Belli M, Maggi C, Aste F. Le attività del gruppo di lavoro europeo Chemical Monitoring: obiettivi raggiunti e futuri sviluppi. In: *17. International Trade Fair of Material & Energy Recovery and Sustainable Development (Ecomondo 2013). Proceedings*; November 6-9, 2013; Rimini. 2013.

- Ceci C, Macri S, Canese R, Altabella L, Laviola G. Neonatal corticosterone and environmental enrichment during development modulate brain metabolism and individual responses to cannabinoid agonist in mice. In: 7. *International Meeting on Steroids and Nervous System. Abstracts*; February 16-20, 2013; Torino. 2013.
- Colone M, Calcabrini A, Cavalieri F, Tortora M, Zhou M, Ashokkumar M, Stringaro A. Influence of the morphology of lysozyme-shelled microparticles on the cellular association, uptake degradation in SKBR3 cells. In: *Microscopy Conference (MC) 2013. Abstracts*; August 25-30, 2013; Regensburg. 2013. p.123-124.
- Colone M, Calcabrini A, Fratini E, Anello P, Tortora M, Giuliani C, Bombelli C, Cavalieri F, Mancini G, Stringaro A. Antitumor activity of aloe-emodin in breast cancer cells. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.14.
- Colone M, Milardi GL, Stringaro A, Bonincontro A, Risuleo G. The cell membrane is the main target of resveratrol as shown by interdisciplinary biomolecular/cellular and biophysical approaches. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.46.
- Condello M, Cosentino D, Corinti S, Di Felice G, Multari G, Gallo FR, Arancia G, Meschini S. Natural alkaloid products: drug discovery and therapeutic optimization. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.12.
- Condello M, De Berardis B, Ammendolia MG, Meschini S. Ultrastructural view on cellular uptake of metal oxide nanoparticles. In: *Microscopy Conference (MC) 2013. Abstracts*; August 25-30, 2013; Regensburg. 2013. p.70-71.
- Croci L, Suffredini E, Cozzi L, Ciccaglioni G. Vibrio and viruses in shellfish: quantitative determinations for food safety criteria. In: Manfreda G, De Cesare A, Pasquali F, ed. *Baseline Final Conference. Proceedings*; November 12, 2013; Bologna. 2013. p.47-52.
- Cubadda F. Applications and prospects of nanotechnologies in the food sector. In: *Nanomateriali nel settore alimentare: nuovi approcci per la valutazione di sicurezza. Abstract book*; 27 settembre 2013; Roma. 2013. p.4-5.
- Cubadda F. EFSA and national activities on safety assessment of nanomaterials in the food sector. In: *International Conference NanotechITALY 2013. Abstracts*; November 27-29, 2013; Venezia. 2013.
- Dalla Riva A, Ferretti E. The role of auto-control for safe and healthy use of swimming pools in Italy. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C1*). p.84-85.
- D'Amato M, Larsson MA, Aureli F, Raggi A, Gustafsson JP. Vanadium speciation in soil and slag leachates by anion exchange HPLC-ICP-MS after EDTA complexation: the importance of sample preparation. In: *European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry. Abstracts*; February 10-15, 2013; Krakow. 2013. p.395.
- D'Amato M. Dietary exposure to nanomaterials. In: *Nanomateriali nel settore alimentare: nuovi approcci per la valutazione di sicurezza. Abstract book*; 27 settembre 2013; Roma. 2013. p.12-13.
- D'Ancona F, Giambi C, Lopalco P, Pastore Celentano L, Czumbel I. Is vaccine failure investigated in EU/EEA countries? In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2013). Abstract book*; November 5-7, 2013; Stockholm. 2013. p.132.
- D'Ancona F, Nohynek H, Wichmann O, Gruppo di lavoro VENICE. I gruppi tecnici nazionali per le raccomandazioni sulle vaccinazioni in Europa e il loro ruolo nel processo decisionale per l'introduzione nei calendari vaccinali nazionali. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SItI). Abstracts*; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos. 2013.
- D'Archivio M, Scazzocchio B, Giammarioli S, Fiani ML, Vari R, Santangelo C, Veneziani A, Iacovelli A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Dietary fatty acid and adipose tissue function in colon cancer. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.7.

- D'Avenio G, Amodeo A, Grigioni M. Additional pulmonary blood flow in the cavopulmonary anastomosis by means of a modified Blalock-Taussig shunt: is it a beneficial clinical option? In: Alvarez S, Solé-Casals J, Fred ALN, Gamboa H, ed. 6. *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS 2013). Proceedings*; February 11-14, 2013; Barcelona. 2013. p.392-395.
- De Castro P, Marsili D, Kurbanoglu S, Kutluk T. Health tom tom: engaging librarians for the promotion of health literacy. In: Kurbanoglu S, Grassian E, Mizrahi D, Catts R, Akca S, Spiraneč S, ed. *European Conference on Information Literacy (ECIL). Abstracts*; October 22-25, 2013; Istanbul. 2013.
- De Filippis B, Chiodi V, Ferrante A, Fiorentini C, Domenici MR, Ricceri L, Fabbri A, Laviola G. The bacterial protein CNF1 rescues cognitive impairments, synaptic plasticity deficits and Cdc42 activation failure in female mice modelling Rett syndrome. In: 3. *European Rett Syndrome Conference. Abstracts*; October 17-19, 2013; Maastricht. 2013.
- De Giusti M, Marinelli L, D'Ancona F, Kanitz EE, Sinagra JL, Prignano G, Cerocchi C, Bonadonna L, Tortoli E, Capitano B. Outbreaks of cutaneous nontuberculous mycobacteria in a primary school in Italy: results of environmental investigation. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C1*). p.73.
- Del Cornò M, Donninelli G, Varano B, Masotti A, Da Sacco L, Gessani S. Immunomodulatory effects of HIV-1 gp120 on human dendritic cells: role of STAT3/IL-6 axis. In: 15. *International Congress of Immunology. Abstracts*; August 22-27, 2013; Milano. 2013. p.577-578.
- Del Grosso M, Renzi T, D'Ancona F, Pantosti A. Decrease of vancomycin resistant enterococci (VRE) over a 9-year period in Italy. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2013). Abstract book*; November 5-7, 2013; Stockholm. 2013. p.63.
- Del Grosso M, Sanchini A, Monaco M, Villa L, Ammendolia MG, Pantosti A. Panton-Valentine leukocidin phage-typing of community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Italy. In: 23. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; April 27-30, 2013; Berlin. 2013.
- Delibato E, Luzzi I, Sinibaldi-Vallebona P, Capuano F, Lena R, De Medici D. Salmonella Napoli nei vegetali: valutazione della persistenza alla temperatura di refrigerazione. In: 19. *Conferenza nazionale Criteri di sicurezza applicabili ai prodotti alimentari all'interno della Unione Europea: puntualizzazioni e riflessioni. Atti*; September 10, 2013; Bologna. 2013. p.83-84.
- Della Monaca S, Bortolin E, Rago M, Postorino P, Dondi D, Buttafava A, Trompieri F, Fattibene P. Studio di fattibilità per l'utilizzo di unghie come indicatori di un'avvenuta esposizione accidentale mediante l'impiego della tecnica OSL. In: 36. *Convegno nazionale di radioprotezione. Atti*; 18-20 settembre 2013; Palermo. 2013. p.30-39.
- Delogu R, Ianiro G, Bonomo P, Battistone A, Ruggeri FM, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. The Italian RotaNet surveillance program. Rotavirus genotypes among children hospitalized with severe gastroenteritis, 2007-2013. In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.63.
- Delogu R, Ianiro G, Bonomo P, Russo F, Zanella F, Onori M, Chironna M, Morea A, Giammanco GM, De Grazia S, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular characterization of G12P[8] rotavirus strains circulating in Italy during 2010-12. In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.63-64.
- Denaro M, Padula G, Gesumundo C, Feliciani R, Maggio A, Milana MR. Screening SPME per lo studio di migrabilità di sostanze volatili e semivolatili da imballaggi in carta e cartone attraverso film barriera. In: *Agorà - Incontro nazionale sul food packaging. Book of abstracts*; 17-18 ottobre 2013; Monza. 2013. p.17.
- Di Bartolo I, Gallo T, Zuliani M, Gauci C, Ruggeri FM. Epidemie di gastroenterite acuta causate da norovirus trasmessi per via alimentare. In: Babsa S, Falcone E, Ruggeri FM, Prosperi S, Lavazza A, ed. II Workshop nazionale di virologia veterinaria Diagnostica ed epidemiologia delle infezioni virali degli animali. Facoltà di Medicina veterinaria, Università degli studi di Bologna, Ozzano Emilia (Bologna) 7-8 giugno 2007. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 7/C3*). p.28.
- Di Pasquale A, Trasimeni G, Romano A, Vanacore N, Morino S, Bozzao A, Cruccu G, Antonini G. The contribution of MRI in identifying symptomatic neurovascular contact in patients with classical trigeminal neuralgia. A

- blinded case-control study, literature systematic review and meta-analysis. In: 44. *Congress of the Italian Neurological Society. Abstracts*; November 2-5, 2013; Milano. 2013. p.S297-S298.
- Dini V, Pecchia I, Ricci Vitiani L, Biffoni M, Pelacchi F, Pallini R, Balduzzi M, Fratini E, Belli M, Campa A, Esposito G, Cirrone GAP, Romano F, Stancampiano C, Tabocchini MA. Biological effects in glioblastoma stem cells after charge-particle irradiation: hadrontherapy as a new therapeutic opportunity? In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C4). p.51-52.*
- Errico MC, Felli N, De Feo A, Bellenghi M, Bottero L, Petrini M, Pedini F, Mattia G, Felicetti F, Carè A. Functional cross-talk between miR-126&126\* tumor suppressors and miR-221&222 oncomirs in melanoma. In: 10. *International Meeting of the Society for Melanoma Research. Abstracts*; November 17-20, 2013; Philadelphia. 2013.
- Esposito G, Campa A. Modelling low dose and chronic irradiations. In: 5. *MELODI International Workshop. Book of abstracts*; October 7-10, 2013; Brussels. 2013.
- Falchi M, Tirelli V, Masiello F, Whittett C, Pegna Zeuner A, Migliaccio AR. The making of “Erythroid Islands” in HEMA culture. In: 55. *ASH Annual Meeting and Exposition. Proceedings*; December 6-10, 2013; New Orleans. 2013.
- Falsini B, Piccardi M, Ziccardi L, Fadda A, Minnella AM, Marangoni D, Bisti S, Resta G, Galli Resta L. Long-term decay of central cone function in cone-rod dystrophy evaluated by focal electroretinogram. In: *ARVO 2013 Annual Meeting. Abstracts*; May 5-9, 2013; Seattle. 2013.
- Fattibene P, Palitti F, Testa A, Bortolin E, De Angelis C, Della Monaca S, Filippi S, Meschini R, Palma V, Patrono C, Quattrini MC. RENEb, realizing the European Network of Biodosimetry: il contributo italiano. In: 36. *Convegno nazionale di radioprotezione. Atti*; 18-20 settembre 2013; Palermo. 2013. p.1-7.
- Fazio C, D’Ancona F, Neri A, Caporali MG, Renna G, Mastrantonio P, Stefanelli P. Surveillance of invasive meningococcal disease in Italy, 2011-2013. In: 12. *European Monitoring Group on Meningococci (EMGM) Meeting. Poster presentations*; September 17-19, 2013; Bad Loipersdorf. 2013. p.90.
- Fazzo L, Contrino ML, Tisano F, Bruno C, De Santis M, Zona A, Comba P, Madeddu A, Sciacca S. L’incidenza oncologica nei comuni del Sito di Interesse Nazionale per le bonifiche “Priolo”. In: 17. *Riunione scientifica annuale dell’Associazione italiana registri tumori (AIRTUM). Abstracts*; 20-22 marzo 2013; Bolzano. 2014.
- Feliciani R, Giamberardini S, Arena C, Testai E, Buratti FM, Milana MR. Cessione di metalli da piccoli elettrodomestici: approccio analitico alla valutazione del rischio. In: *Agorà - Incontro nazionale sul food packaging. Book of abstracts*; 17-18 ottobre 2013; Monza. 2013. p.20-21.
- Felli N, Errico MC, De Feo A, Bottero L, Petrini M, Pedini F, Mattia G, Felicetti F, Carè A. Functional cross-talk between miR-126&126\* tumor suppressors and miR-221&222 oncomiRs in melanoma. In: 55. *Congresso nazionale della Società italiana di cancerologia (SIC). Abstracts*; September 23-26, 2013; Catanzaro. 2013.
- Ferlito C, Germano V, Milanetti F, Picchianti-Diamanti A, Biondo MI, Nisini R, D’Amelio R. Sicurezza, immunogenicità ed efficacia delle vaccinazioni. In: Mazzaccara A, Mondello F, Moroni C, ed. *III seminario Integrazione e ricerca: approccio multidisciplinare in salute pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C2). p.11.*
- Ferretti E, Colagrossi R, Bonadonna L. The guidance on safety in swimming pools in Italy. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.129.*
- Ferretti E, De Angelis S, Donati G, Torre M. Drowning and near-drowning in swimming pools in Italy: epidemiological data derived from the public press in 2008-2012. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.82.*
- Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1).*
- Filia A, Bella A, Declich S, Nicoletti L, Magurano F, Iannazzo S, Pompa MG, Rota MC. Il morbillo in Italia: analisi dei dati del sistema nazionale di sorveglianza speciale 2010-2012 e priorità d’azione per raggiungere l’obiettivo

- di eliminazione. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SItI). Abstracts*; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos-Taormina. 2013.
- Filia A, Giambi C, Rota MC, Declich S. Prevenzione della rosolia congenita in Italia: a che punto siamo? Strategie per raggiungere l'eliminazione entro il 2015. In: Granata O, Carbone P, Taruscio D, ed. *Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C7). p.26.*
- Franciosa G, Scalfaro C, Iacobino A. Analysis of CRISPR loci in botulinum toxin-producing clostridia genomes. In: 50. *Annual Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting. Abstracts*; October 20-23, 2013; Annapolis. 2013. p.154.
- Franciosa G, Scalfaro C, Iacobino A. Type I CRISPR/cas system in botulinum toxin-producing *Clostridium butyricum*. In: *A Biochemical Society Focused Meeting. CRISPR: Evolution, Mechanisms and Infection. Abstracts*; June 17-19, 2013; St Andrews. 2013.
- Frasciello O, Polichetti A, Pozzi R. Study of the photodynamic effects induced in human leukemia HL60 cells by means of dielectric spectroscopy. In: 99. *Congresso nazionale della Società italiana di fisica. Abstracts*; 23-27 settembre 2013; Trieste. 2013.
- Fratini E, Capece D, Simone G, Alesse E, Sykes P, Satta L, Tabocchini MA, Cosmic Silence Collaboration. The cosmic silence experiment: modulation of stress response mechanisms in living systems exposed to different radiation environments. In: 5. *MELODI International Workshop. Book of abstracts*; October 7-10, 2013; Brussels. 2013.
- Fratini E, Capece D, Simone G, Sykes P, Satta L, Tabocchini MA. Molecular mechanisms involved in the biological response of living systems to natural background radiation. In: 40. *Annual Meeting of the European Radiation Research Society. Abstracts*; September 1-5, 2013; Dublin. 2013.
- Gainotti S, Kodra Y, Mollo E, Taruscio D, Vittozzi L, Ensini M, Posada de la Paz M, Bianchi F, Brand A, Stefanov R. Results of EPIRARE survey on activities and needs of RD Registries in Europe. In: *RD-Connect, Neuromics and EURenOmics Projects Kick-off meeting. Abstracts*; January 25-27, 2013; Barcelona. 2013.
- Geraci A. Le istituzioni e le medicine non convenzionali. In: 4. *Congresso internazionale delle medicine non convenzionali e scienze olistiche (MedCam 2013). Volume degli atti*; 25-27 ottobre 2013; Lazise. 2013. p.99-104.
- Giambi C, Bella A, Declich S, Filia A, Nacca G, Rota MC, Referenti regionali per la sorveglianza della rosolia congenita. Rosolia congenita: una priorità di sanità pubblica. Italia, 2005-2012. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SItI). Abstracts*; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos. 2013.
- Giampaoli S, Stazi MA, Scafato E, Nisticò L, Palmieri L, Donfrancesco C, Rota MC, Toccaceli V, Lo Noce C, Galluzzo L, Scipione R. The CNESPS Biobank: a population based resource for epidemiological research in Italy. In: 3. *ESBB Conference. Abstracts*; October 8-11, 2013; Verona. 2013. p.59.
- Gianfranceschi M, Delibato E, De Medici D. Regolamento CE 2073/2005 s.m.i.: piani di campionamento e metodi di analisi di riferimento. In: 19. *Conferenza nazionale Criteri di sicurezza applicabili ai prodotti alimentari all'interno della Unione Europea: puntualizzazioni e riflessioni. Atti*; 10 settembre 2013; Bologna. 2013. p.9.
- Ginex V, Veronelli L, Monti A, Lacorte E, Vanacore N. Functional outcome after stroke: the prognostic value of domain-specific cognitive abilities. In: 44. *Congress of the Italian Neurological Society. Abstracts*; November 2-5, 2013; Milano. 2013.
- Granata O, Carbone P, Taruscio D, ed. *Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C7).*
- Grigioni M. Care models and information and communication technology in favour of long-term survivors. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C4). p.33.*
- Iacobino A, Scalfaro C, Franciosa G. Characterization of the CRISPR/Cas system in botulinum neurotoxin-producing clostridia: strains subtyping by CRISPR spacers content comparison. In: 10. *International Meeting on Microbial Epidemiological Markers (IMMEM-10). Abstracts*; October 2-5, 2013; Paris. 2013. p.106.
- Ianiro G, Delogu R, Bonomo P, Castiglia P, Fiore L, Ruggeri FM. Molecular characterization of human G8P[4] rotavirus strains in Italy: proposal of a more complete subclassification of the G8 genotype in three major

- lineages. In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.35-36.
- Ianiro G, Delogu R, Bonomo P, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Molecular analysis of group A rotaviruses detected in adults and adolescents hospitalized with acute diarrhea in Italy in 2012. In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.62-63.
- Lagorio S, Rössli M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. In: *Joint Meeting of The Bioelectromagnetics Society and the European BioElectromagnetics Association (BioEM2013). Collection of abstracts*; June 10-14, 2013; Thessaloniki. 2013. p.644-648.
- Lagorio S, SETIL-Benzene Research Group. Exposure to benzene and childhood leukaemia: a pilot case-control study. In: *ISEE-ISES-ISIAQ 2013 Conference. Environment and Health – Bridging South, North, East and West. Abstracts*; August 19-23, 2013; Basel. 2013. p.3351.
- Larsson MA, D'Amato M, Cubadda F, Raggi A, Öborn I, Gustafsson JP. Vanadium leaching from converter lime and speciation in soil: a long-term field study. In: *Goldschmidt Conference 2013. Abstracts*; August 25-30, 2013; Florence. 2013. p.1551.
- Lauria L, Bonciani M, Spinelli A, Lamberti A, Buoncristiano M, Grandolfo M. Valutazione dell'assistenza al percorso nascita in 25 ASL italiane. In: *Giornate di studio sulla popolazione. Population days - 10. edition. Program and abstracts*; February 6-8, 2013; Bressanone. 2013. p.61-62.
- Lo Sciuto A, Fernández-Piñar R, Bertuccini L, Iosi F, Superti F, Imperi F. Characterization of the periplasmic protein TolB as a novel drug target in *Pseudomonas aeruginosa*. In: 14. *International Conference on Pseudomonas. Abstracts*; September 7-11, 2013; Lausanne. 2013.
- Lombardo F, Ruggeri P, ed. I Convegno IGEA: dal progetto al sistema. L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 22-23 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C3*).
- Lombardo FL, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 7. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 novembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C5*).
- Lucioli S, Nota P, Loizzo S, Ballan G, Frattarelli A, Caboni E, Fiorentini C, Fabbri A. Potential pharmacological bioactive compounds from elicited strawberry *in vitro* cultures. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.59.
- Luzi I, Leone L, Masciocchi M, Di Benedetto C, Sette A, Carrani E, Torre M. The Italian arthroplasty registry: essential issues for its large implementation. In: 2. *International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; June 1-3, 2013; Stratford-upon-Avon. 2013.
- Mabile L, Cambon-Thomsen A, De Castro P, Napolitani F, Rossi AM, Calzolari A, Thomsen M, Bravo E. BRIF: Progress towards standardizing bioresources citation in scientific publications. In: *HandsOn: Biobanks 2013. Abstracts*; November 21-22, 2013; The Hague. 2013.
- Maggio A, Panico O, Mannoni V, Gesumundo C, Denaro M, Padula G, Milana MR. L'uso dell'MPPO negli studi di migrazione: insidie analitiche di un nuovo simulante. In: *Agorà - Incontro nazionale sul food packaging. Book of abstracts*; 17-18 ottobre 2013; Monza. 2013. p.16.
- Marcoccia D, Lorenzetti S, Mantovani A. Fattori di rischio alimentari e ambientali per le ipospadie. In: Granata O, Carbone P, Taruscio D, ed. Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C7*). p.33-34.
- Marracino F, Ambrosini F, Ampollini A, Bonfigli F, Carpanese M, Libera S, Montereali MR, Picardi L, Ronsivalle C, Vincenti MA, Vitiello G, Piccinini M, Balduzzi M, Esposito G, Tabocchini MA. Uso di un acceleratore lineare di protoni da 7 MeV per esperimenti di radiobiologia. In: *Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica in medicina (AIFM). Atti*; 16-19 novembre 2013; Torino. 2013.
- Mattei F, Buoncervello M, Romagnoli G, Toschi E, Lucarini V, Fragale A, Giuliani C, Musella M, Spada M, Canini I, Belardelli F, Schiavoni G, Gabriele L. Combined synergy between type I IFN and 5-AZA-2'-deoxycytidine in the inhibition of solid cancer progression. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to

- clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.60.
- Mazzaccara A, Barbina D, Guerrera D, Napoletano A, Coclite D, Ruffini M, Di Filippo F, Torsello A, De Virgilio G. Il problem based learning a distanza per la formazione dei medici di medicina interna: La continuità assistenziale nel Master di secondo livello in governo clinico per la medicina interna. In: 8. *Conferenza nazionale GIMBE. Evidence, governance, performance. Abstract book*; 15 marzo 2013; Bologna. 2013.
- Mazzaccara A, Mondello F, Moroni C, ed. III seminario Integrazione e ricerca: approccio multidisciplinare in salute pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C2*).
- Mazzaccara A, Tarsitani G, Trama A. Un piano di valutazione per il nuovo percorso curriculare universitario del Dogliotti college of Medicine di Monrovia. In: Mazzaccara A, Mondello F, Moroni C, ed. III seminario Integrazione e ricerca: approccio multidisciplinare in salute pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C2*). p.13-14.
- Milana MR, Feliciani R, Maggio A, Denaro M, Panico O, Gesumundo C, Giamberardini S, Padula G. Applicazione di modelli di migrazione a strutture multistrato. In: *Agorà - Incontro nazionale sul food packaging. Book of abstracts*; 17-18 ottobre 2013; Monza. 2013. p.28.
- Minardi V, Lombardo F, Ferrante G, Possenti V, Quarchioni E, Masocco M. Sistema di sorveglianza PASSI per il monitoraggio delle patologie croniche. In: Lombardo F, Ruggieri P, ed. I Convegno IGEA: dal progetto al sistema. L'integrazione delle cure per le persone con malattie croniche. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 22-23 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C3*). p.42.
- Molinari A, Condello M, Bozzuto G, Calcabrini A, Meringolo M, Ohkubo S, Tempera G, Arancia G, Agostinelli E. A new therapeutic approach using the combined treatment of chloroquine with enzymatic spermine metabolites. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.62.
- Mondello F, Fontana S, Girolamo A, Stringaro A, Colone M, Ricci ML. Potenzialità degli oli essenziali e dei loro componenti per il controllo della legionellosi. In: Mazzaccara A, Mondello F, Moroni C, ed. III seminario Integrazione e ricerca: approccio multidisciplinare in salute pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C2*). p.4.
- Mondello F. Potential therapeutic activity of tea tree oil and its main component, terpinen-4-ol, against mucocutaneous candidiasis in oncology. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.13.
- Moura I, Spigaglia P, Barbanti F, Dupuy B, Monot M, Norais N, Tani C, Mastrantonio P. Study of metronidazole resistance in *Clostridium difficile*. In: Mazzaccara A, Mondello F, Moroni C, ed. III seminario Integrazione e ricerca: approccio multidisciplinare in salute pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 aprile 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C2*). p.5.
- Napoli C, Rizzo C, Bella A, Ciufolini MG, Nicoletti L, Martini V, Pompa MG, Declich S, Referenti regionali per la sorveglianza dei casi di WNN. Sorveglianza delle forme neuro-invasive di infezione da West Nile Virus (WNN) in Italia nel 2013. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SItI). Abstracts*; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos-Taormina. 2013.
- Napolitano M, Santoro F, Puopolo M, Donfrancesco C, Galluzzo L, De Curtis A, De Grandi A, Sevini F, Cevenini E, Palmieri L, Mascalzoni D, Roazzi P, Stazi MA, Iacoviello L, Scafato E, Pramstaller P, Franceschi C, Giampaoli S, Donati MB, Belardelli F, Bravo E. Development of a pilot project of data sharing between partners of the Italian Hub of Population Biobanks (HIBP). In: *ESBB 2013 Conference. Abstracts*; October 8-11, 2013; Verona. 2013. p.149.
- Nardone P, Lamberti A, Buoncristiano M, Lauria L, Spinelli A, Gruppo oKkio alla SALUTE 2012. Diseguaglianze nell'obesità infantile: il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE. In: 1. *Conferenza nazionale italiana culturale della salute (RICS). Abstracts*; 14-15 giugno 2013; Roma. 2013.
- Niccoli G, Mandurino MA, Panicale S, Di Silvio D, Fracassi F, Cosentino N, Crea F, Caprari P. Il ruolo delle variabili emoreologiche nelle sindromi coronariche acute e nel danno da riperfusione dopo angioplastica primaria.

- In: 5. *Congresso nazionale della Società Italiana di emoreologia clinica e microcircolazione. Abstracts*; October 24-26, 2013; Padova. 2013. p.48.
- Nisticò L, Penna L, Brescianini S, Toccaceli V, Medda E, Farchi S, Culasso M, Richiardi L, Merletti F, Rasulo A, Fiorini LM, Grasso C, Trevisan M, Fiano V, Todros T, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Volpi P, Piscianz E, Tognin V, Bin M, Loganés C, Rusconi F, Montelatici V, Poggesi G, Rapisardi G, Mugelli I, Frizzi A, Gagliardi L, Martini V, De Bartolo P, Fioritto A, Di Bernardini F, Nibbi A, Baccaro G, Bernardini T, La Rosa F, Badaloni M, Pallanch C, Fede A, Forastiere F, Porta D, Stazi MA, Di Lallo D. Piccolipiù biobank: an Italian resource for children's health. In: 3. *ESBB Annual Conference. Abstracts*; October 8-11, 2013; Verona. 2013. p.40-41.
- Nisticò L, Penna L, Toccaceli V, Brescianini S, Medda E, Farchi S, Culasso M, Richiardi L, Merletti F, Rasulo A, Fiorini LM, Grasso C, Trevisan M, Fiano V, Todros T, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Volpi P, Piscianz E, Tognin V, Bin M, Loganés C, Montelatici V, Poggesi G, Rapisardi G, Mugelli I, Frizzi A, Gagliardi L, Martini V, De Bartolo P, Fioritto A, Di Bernardini F, Nibbi A, Baccaro G, Bernardini T, La Rosa F, Badaloni M, Pallanch C, Fede A, Forastiere F, Porta D, Stazi MA, Di Lallo D. La biobanca di Piccolipiù: una risorsa italiana per la salute dei bambini. In: 37. *Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE)*. Dentro la crisi, oltre la crisi; 4-6 novembre 2013; Roma. 2013. p.37-38.
- Nohynek H, Wichmann O, D'Ancona F, VENICE National Gatekeepers. National advisory groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2013). Abstract book*; November 5-7, 2013; Stockholm. 2013. p.48.
- Occhineri P, Forte G, Muresu E, Bocca B, Mura I, Murgia L, Ventura V, Pudda F, Balzano F, Deiana L. Investigation on Pb, Cd and Se values in the foods consumed by centenarians. In: *2013 EFFoST Annual Meeting: Bio-based Technologies in the Context of European Food Innovation Systems. Abstracts*; November 12-15, 2013; Bologna. 2013.
- Oleari F. Welcome video-message from the ISS President for the official launch of the NOTIFY website and library. In: *WHO Global Consultation on Vigilance and Surveillance for Medical Products of Human Origin*; December 7-9, 2013; Brasilia. 2013.
- Onori R. Linee guida per il controllo ufficiale degli OGM. In: *1. Conferenza Sicurezza e qualità degli alimenti. Relazioni*; 6-7 luglio 2013; Roma. 2013. p.20-24.
- Óvári M, Záray G, Bottoni P, Caroli S. Chemical characteristics and properties of the Gellért SPA waters, Budapest. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa*. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C1). p.61.
- Padula G, Panico O, Mannoni V, Gesumundo C, Milana MR. Profilo di rilascio di formaldeide da stoviglie di melammina. In: *Agorà - Incontro nazionale sul food packaging. Book of abstracts*; 17-18 ottobre 2013; Monza. 2013. p.24.
- Panicale S, Tarzia A, Caforio MP, Di Silvio D, Caprari P. Analisi del profilo viscoelastico di pazienti con difetti congeniti della membrana eritrocitaria. In: 5. *Congresso nazionale della Società Italiana di emoreologia clinica e microcircolazione. Abstracts*; October 24-26, 2013; Padova. 2013. p.54.
- Pantosti A, De Castro P, Carinci A, Salinetti S, Barbaro MC. e-Bug implementation in Italy. In: *e-Bug Face to Face Meeting. Abstracts*; November 21-22, 2013; London. 2013.
- Pasquino MT, Di Silvio D, Caforio MP, Maffi D. Two new G6PD variants: molecular and structural studies. In: 5. *European Symposium on Rare Anaemias, 1. Italian Thalassaemia Meeting for Patients and Health Professionals. Abstracts*; November 15-16, 2013; Ferrara. 2013.
- Pasquino MT, Maffi D, Girelli G, Mandarino L, Tortora P, Meo D, Grazzini G, Caprari P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Italian blood donors. In: 5. *European Symposium on Rare Anaemias, 1. Italian Thalassaemia Meeting for Patients and Health Professionals. Abstracts*; November 15-16, 2013; Ferrara. 2013.
- Pecchia I, Dini V, Ricci Vitiani L, Biffoni M, Balduzzi M, Fratini E, Belli M, Campa A, Esposito G, Cirrone GAP, Romano F, Stancampiano C, Pelacchi F, Pallini R, Tabocchini MA. Glioblastoma stem cells: radiobiological response to ionising radiation of different qualities. In: 16. *International Symposium on Microdosimetry (MICROS 2013). Book of abstracts*; October 20-25, 2013; Treviso. 2013. p.56.
- Pecchia I, Ricci Vitiani L, Biffoni M, Pallini R, Pelacchi F, Dini V, Balduzzi M, Fratini E, Belli M, Campa A, Esposito G, Tabocchini MA. Radiobiological response to ionizing radiation of glioblastoma stem cells. In: 40. *Annual Meeting of the European Radiation Research Society. Abstracts*; September 1-5, 2013; Dublin. 2013. p.9.

- Pellegrinelli L, Binda S, Primache V, Bubba L, Farina C, Sturla C, Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular epidemiology study of rotavirus in children with age in Lombardy (2011-2012). In: 5. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; October 6-9, 2013; Valencia. 2013. p.57-58.
- Pelosi P, Amendola G, Attard Barbini D. Multi-residue method for pesticide residues in meat and meat-based processed foods by acetonitrile extraction and GC-MS/MS determination. In: 4. *Latin American Pesticide Residue Workshop (LAPRW 2013). Food and Environment. Abstracts*; May 26-29, 2013; Bogotá. 2013. p.121.
- Pelosi P. Considerations on the analysis of pesticide residues in meat. In: 4. *Latin American Pesticide Residue Workshop (LAPRW 2013). Food and Environment. Abstracts*; May 26-29, 2013; Bogotá. 2013. p.68.
- Petochi T, Gazzea N, Di Marco P, Latini M, Barchiesi F, Conte AM, Barile N, Caruso G, Zaccone R, Cavallo RA, Croci L, Mancini L, Marino G. Il monitoraggio della qualità microbiologica delle aree di produzione dei molluschi bivalvi nell'ambito della Direttiva sulla Strategia Marina. In: 2. *Convegno nazionale della Società italiana di ricerca applicata alla molluschicoltura (SIRAM). Atti*; 28-29 novembre 2013; Cesenatico. 2013. p.42-43.
- Petrini C. Ethical issues in the use of physical restraint. In: *Conferenza internazionale Le contenzioni: dalla gestione del rischio clinico alla qualità e sicurezza delle cure. Atti*; 23-24 maggio 2013; Roma. Roma: Ministero della Salute; 2013.
- Petrini C. La contenzione dal punto di vista dell'etica. In: *Conferenza internazionale Le contenzioni: dalla gestione del rischio clinico alla qualità e sicurezza delle cure. Atti*; 23-24 maggio 2013; Roma. Roma: Ministero della Salute; 2013. p.48-50.
- Petrini C. Valutazione dei protocolli nella sperimentazione dei farmaci innovativi. In: *Convegno Clinica e tecnologia nella medicina contemporanea. Atti*; 21-23 novembre 2012; Napoli. Napoli: Comitato etico per le attività biomediche Carlo Romano; 2013. p.162-168.
- Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Feasibility study for the characterization of nano-sized metals in tattoo inks. In: *NanotechITALY 2013. Abstracts*; November 27-29, 2013; Venezia. 2013.
- Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Inquinamento ambientale: nuovi inquinanti. In: 13. *Congresso nazionale della Società italiana dermatologia allergologica professionale e ambientale (SIDAPA). Abstracts*; 7-9 novembre 2013; Roma. 2013.
- Pino A, Bocca B, Amato A, Alimonti A. Internal dose of metals in Italian urban adolescents. In: 9. *International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health. Abstracts*; September 9-11, 2013; Manchester. 2013. p.92.
- Pizzi E, Mortali C, Minutillo A, Faralli C, Pacifici R. Tutela e promozione della salute: l'importanza del web nel contrasto alle dipendenze. In: 10. *Congresso nazionale della Società italiana di psicologia dello salute (SIPSA). La ricerca delle buone pratiche in psicologia della salute. Abstracts*; 10-12 maggio 2013; Orvieto. 2013. p.213.
- Pocchiarri M. Rilevanza scientifica e socio-sanitaria della demenza ad esordio precoce: dati preliminari relativi al progetto SANDEP. In: Lombardo FL, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 7. *Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 novembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C5). p.11.*
- Ponzani V. Biblioteca o disco library? Rischi e opportunità del fund raising per una biblioteca in cerca di alleanze. In: *Biblioteche in cerca di alleati. Oltre la cooperazione, verso nuove strategie di condivisione. Atti*; 14-15 marzo 2013; Milano. 2013.
- Ponzani V. La biblioteca circolante di Angelo Fortunato Formiggini a Roma. Un'esperienza a cavallo tra biblioteca e editoria. In: 1. *Seminario nazionale di biblioteconomia: didattica e ricerca nell'università italiana e confronti internazionali. Atti*; 30-31 maggio 2013; Roma. 2013.
- Possenti V, D'Argenio P, Masocco M, Quarchioni E, Minardi V, Ferrante G, Salmaso S. Audit 2013 di un programma di sorveglianza sui comportamenti a rischio per la salute. In: 6. *Congresso nazionale della Società italiana medici manager (SIMM). SOS Servizio sanitario nazionale: ultima chiamata. Abstracts*; 21-22 novembre 2013; Roma. 2013. p.36.
- Proietti E. Novel strategies for combining immunotherapy with chemotherapy: from the preclinical studies to the clinical experimentation. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (ISTISAN Congressi 13/C4). p.24.*

- Proietti I, Frazzoli C, Mantovani A. Diffondere la sicurezza alimentare sostenibile come strategia per la prevenzione delle anomalie congenite nei Paesi emergenti: la rivista di noodles.onlus. In: Granata O, Carbone P, Taruscio D, ed. *Convegno Prevenzione primaria delle malformazioni congenite e screening neonatale esteso*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11 dicembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C7*). p.46-47.
- Radicioni G, Stringaro A, Molinari A, Nocca G, Longhi R, Pirolli D, Scarano E, Iavarone F, Manconi B, Cabras T, Messina I, Castagnola M, Vitali A. P1932, a natural cell penetrating peptide from salivary basic proline rich proteins. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.64.
- Raffo M, Di Rosa E, Novello F, Pirrera A, Renzoni A. Attività di controllo e valutazione dei rischi relativi agli inchiostri utilizzati nel tatuaggio: alcune riflessioni critiche. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SIIP)*. Abstracts; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos. 2013.
- Rainaldi G, Puddu P, Paris D, Melck D, Romano R, La Sorsa V, Macchia I, Gessani S, Belardelli F, Ascierio PA, Pisano M, Motta A, Palmieri G. Come specifiche mutazioni geniche influenzano la metabolomica, la radiosensibilità e l'immunogenicità dei melanomi: istituzione di un network interdisciplinare. In: 19. *Congresso annuale IMI (Italian Melanoma Intergroup)*. Abstracts; 8-10 dicembre 2013; Napoli. 2013.
- Raschetti R. Aspetti metodologici dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali. In: Lombardo FL, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 7. *Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 novembre 2013. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C5*). p.27.
- Ricotta L, Montano C, Alfonsi V, Tosti ME, Bella A, Ciccaglione AR, Bruni R, Losio N, Carraro V, Franchini S, Natter B, Augschiller M, Foppa A, Finarelli AC, Borriani BM, Gallo T, Prato R, Chironna M, Cozza V, Rizzo C. Hepatitis A outbreak in Italy, 2013: disentangling the role or risk factors associated with the disease. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2013)*. Abstract book; November 5-7, 2013; Stockholm. 2013. p.147.
- Ricotta L, Montaña-Remacha MDC, Alfonsi V, Bella A, Carraro V, Franchini S, Tosti ME, Rizzo C, Hepatitis A Central Task Force. Hepatitis A outbreak associated with frozen berries in Northern Italy, 2013. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2013)*. Abstract book; November 5-7, 2013; Stockholm. 2013. p.138.
- Risica S, Bochicchio F, Nuccetelli C. Thorium-232, the less known decay chain. In: *EU Scientific Seminar 2010. Issues with Internal Emitters. Proceedings*; November 23, 2010; Luxembourg. Luxembourg: European Union, Publications Office; 2013. p.91-98.
- Romanelli C, Marcoaldi R, Guarino C, Gramiccioni L. Proposta di regolamento CE per i dispositivi medici – Novità sulla classificazione. In: 53. *Simposio dell'Associazione farmaceutici industria (AFI)*. Abstracts; 12-14 giugno 2013; Rimini. 2013.
- Sabbatucci M, Purificato C, Gessani S, Guglielmotti A, Fantuzzi L. CCL2 blocking strategies as a novel approach to control HIV-1 replication in macrophages. In: *30 years of HIV science: imagine the future*. Abstract book; May 21-23, 2013; Paris. 2013. p.96.
- Sanseverino I, Purificato C, Rinaldi AO, Varano B, Gessani S, Conti L, Gauzzi MC. CCL2 and  $\gamma$  T cells: novel mediators of the regulatory activity of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ -conditioned dendritic cells? In: 16. *Vitamin D Workshop*. Abstracts; June 11-14, 2013; San Francisco. 2013. p.61.
- Santilio A, Amendola G, Generali T, Pelosi P, Attard Barbini D. A rapid method to determine 1,3-Dichloropropene (1,3-D) by gas chromatography ion trap mass spectrometry on fruits and vegetables. In: 4. *Joint Workshop of the European Union Reference Laboratories*. Abstracts; October 23-25, 2013; Almeria. 2013.
- Santilio A, Girolimetti S, Stefanelli P, Attard Barbini D. Analysis of quaternary ammonium compounds (BAC 10-16) and didecyldimethyl ammonium chloride (DDAC) by LC/MS/MS on fruits and vegetables. In: 4. *Joint Workshop of the European Union Reference Laboratories*. Abstracts; October 23-25, 2013; Almeria. 2013.
- Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Martire S, Di Pasquale L, Parisi N, Scipione R, Galluzzo L. APD - Alcohol Prevention Day. A good practice for public health. In: 1. *European Expert Meeting on Alcohol Prevention*. Abstracts; June 18, 2013; Cologne. 2013.

- Scalfaro C, Iacobino A, Franciosa G. Clostridium botulinum and Listeria monocytogenes: single species or consortia of probiotics to limit the pathogens risk? In: 7. *Probiotics and Prebiotics New Foods. Proceedings and Abstracts*; September 8-10, 2013; Rome. 2013.
- Settimi L, Travaglia A, Milanese G, Cossa L, Urbani E, Ravaioli F, Gigante D, Davanzo F. Intossicazioni collettive da disinfettanti a base di cloro utilizzati nelle piscine. In: 46. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene medicina preventiva e sanità pubblica (SIIP). Abstracts*; 17-20 ottobre 2013; Giardini Naxos-Taormina. 2013.
- Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Turco AC, Ciaralli L. Proficiency testings organized by the European Union Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal Origin: an overview on analytical methods and performance criteria of the EU National Reference Laboratories. In: 17. *euroANALYSIS. Analytical chemistry for human well-being and sustainable development. Book of abstracts*; August 25-29, 2013; WarsaW. 2013. p.696-697.
- Sorbo A, Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Turco AC, Ciaralli L. Development of an easy-to-use analytical method for the determination of inorganic arsenic in food of animal origin. In: *European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry. Abstracts*; February 10-15, 2013; Krakow. 2013. p.414.
- Sorbo A, Turco AC, Di Gregorio M, Ciaralli L. Determination of arsenic, cadmium and lead in powdered infant formula by means of quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry. In: 17. *euroANALYSIS. Analytical chemistry for human well-being and sustainable development. Book of abstracts*; August 25-29, 2013; WarsaW. 2013. p.735.
- Stefanelli P, Amendola G, Generali T, Girolimetti S, Pelosi P, Santilio A, Attard Barbini D. A survey on long-term stability of stock standard solutions in the analysis of pesticide residues. In: 8. *MGPR International Symposium of Pesticides in Food and the Environment in Mediterranean Countries. Abstracts*; September 12-14, 2013; Urgup. 2013.
- Stenico A, Bonadonna L. Heterotrophic plate count: role and significance in swimming pool. In: Ferretti E, Fantuzzi G, Romano Spica V, Caroli S, Bonadonna L, ed. *Fifth International Conference Swimming Pool & Spa*. Istituto Superiore di Sanità and Università di Roma Foro Italico. Rome, April 9-12, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C1*). p.79.
- Stringaro A, Colone M, Aulicino FA, Esin S, Batoni G, Campa M. Studies on novel mechanisms of NK cell activation and their role in anti-mycobacterial immunity. In: *Microscopy Conference (MC) 2013. Abstracts*; August 25-30, 2013; Regensburg. 2013. p.37-38.
- Stringaro A. New delivery systems for breast cancer therapy. In: *Nanoforum, IX Edition. Abstracts*; September 18-20, 2013; Roma. 2013.
- Struzzo P, Lygidakis C, Scafato E, McGregor R, Della Vedova R, Verbano L, Tersar C, Wallace P. Delivering facilitated access to an alcohol reduction website in primary care. In: *Wonca Conference 2013. Proceedings*; June 25-29, 2013; Prague. 2013.
- Suffredini E, Cozzi L, Ciccaglioni G, Croci L. In-house validation of a colony hybridization method for the enumeration of total and potentially enteropathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in seafood. In: 2. *Convegno nazionale della Società italiana di ricerca applicata alla molluschicoltura (SIRAM). Atti*; 28-29 novembre 2013; Cesenatico. 2013. p.54-55.
- Suffredini E, Serracca L, Ercolini C, Cozzi L, Croci L. Ostriche responsabili di gastroenterite da Norovirus: valutazione dei livelli di contaminazione nel tempo in lotti provenienti dalla stessa area. In: 2. *Convegno nazionale della Società italiana di ricerca applicata alla molluschicoltura (SIRAM). Atti*; 28-29 novembre 2013; Cesenatico. 2013. p.56-57.
- Sulis G, El Hamad I, Fabiani M, Paraninfo G, Bozzi G, Galli M, Broglia C, Guaraldi G, Bernardini C, Maggiolo F, Rizzardini G, Vullo V, Saracino A, Castelli F. Clinical and epidemiological profile of HIV infection among migrant vs Italian patients in seven Italian centers between 2000 and 2011. In: 13. *Conference of the International Society of Travel Medicine. Abstracts*; May 19-23, 2013; Maastricht. 2013.
- Tabocchini MA. Ion beam studies on DNA repair. In: 2. *Nano-IBTC Conference 2013. Book of abstracts*; May 20-24, 2013; Sopot. 2013.
- Taruscio D, Gainotti S, Mollo E, Kodra Y, Vittozzi L, Ensini M, Posada de la Paz M, Bianchi F, Brand A, Stefanov R. EPIRARE Project: building consensus and synergies for the registration of rare diseases patients in Europe. In: *RD-Connect, Neuromics and EUREnOmics Projects Kick-off meeting. Abstracts*; January 25-27, 2013; Barcelona. 2013.

- Testa C, Brambilla G. Food safety/food security aspects related to the environmental release of pharmaceuticals. In: *International Conference Pharmaceutical Products in the Environment: Is there a problem? Abstracts*; June 3-4, 2013; Nimes. 2013.
- Toccaceli V, Leone L, Luzi I, Torre M. Legal and ethical requirements for the Italian arthroplasty registry implementation and governance. In: 2. *International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; June 1-3, 2013; Stratford-upon-Avon. 2013.
- Torre M, Luzi I, Balducci MT, Masciocchi M, Siciliani V, Mudoni S, Gravina G, Leone L, Germinario C. Implementation of the HOOS questionnaire in the Apulia Arthroplasty Regional Registry: results of the first phase. In: 2. *International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; June 1-3, 2013; Stratford-upon-Avon. 2013.
- Uva P, Da Sacco L, Del Cornò M, Baldassarre A, Sestili P, Orsini M, Palma A, Gessani S, Masotti A. Rat mir-155 generated from the lncRNA Bic is 'hidden' in the alternate genomic assembly and reveals the existence of novel mammalian miRNAs and clusters. In: 18. *Annual Meeting of the RNA Society (RNA 2013). Abstracts*; June 11-16, 2013; Davos. 2013.
- Vannini E, Panighini A, Cerri C, Fabbri A, Lisi S, Benedetto N, Vannozzi R, Fiorentini C, Costa M, Caleo M. The bacterial protein toxin, cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) provides long-term survival in a murine glioma model. In: Bonucci M, Meschini S, Stringaro A. *First ISS-ARTOI Conference on Integrative Oncology - Fifth ARTOI International Congress. Translational medicine: from the laboratory to clinical evidence*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 6-7, 2013. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*ISTISAN Congressi 13/C4*). p.21.
- Volpe G, Cozzi L, Migliorelli D, Petropoulos K, Croci L, Palleschi G. A miniaturized chemical sensor coupled to a haemolytic-enzymatic assay for detection of palytoxin in mussels: evaluation of different sample treatment procedures. In: 6. *International Workshop on Biosensors for Food Safety and Environmental Monitoring. Abstracts*; October 3-5, 2013; Essaouira. 2013. p.57.
- Ziemann A, Krafft T, Sala-Soler M, Fouillet A, Hulth A, Muller L, Conti S, Kanieff M, Dupuy C, Medina S. Use of different data sources for syndromic surveillance in Europe. In: *International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2013). Abstracts*; February 15-18, 2013; Vienna. 2013. p.145.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di novembre 2014, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità  
Roma, dicembre 2014*