



# RAPPORTI ISTISAN 17|17

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

## Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2016



ATTIVITÀ  
ISTITUZIONALE



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità  
sui risultati dell'attività svolta nel 2016**

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**17/17**

Istituto Superiore di Sanità

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2016.**

2017, x, 550 p. Rapporti ISTISAN 17/17

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. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2016.

*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 2016.**

2017, x, 550 p. Rapporti ISTISAN 17/17 (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. Finally, a list of publications produced in 2016 is included.

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

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Fabiola Giuliano, Veronica Michetti, Paola Ciccarelli, Angelo Riccio (Presidenza).

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 2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 17/17).

---

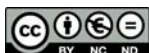
Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

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, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



# INDICE

<b>Lista degli acronimi</b> .....	vii
<b>Prefazione</b> .....	ix
<b>Parte 1</b>	
<b>QUADRO DI RIFERIMENTO</b> .....	1
<b>Evoluzione organizzativa dell'Istituto</b> .....	3
Profilo storico.....	3
Struttura organizzativa.....	4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo.....	5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute.....	10
Accordi di collaborazione.....	10
Politica della ricerca in ISS.....	11
Attività di controllo, prevenzione, consulenza.....	15
Attività di formazione.....	19
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	26
Attività internazionali.....	29
<b>Parte 2</b>	
<b>ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI</b> .....	35
<b>Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria</b> .....	37
Reparto Ambiente e traumi.....	39
Reparto Antiparassitari.....	41
Reparto Bioelementi e salute.....	43
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	45
Reparto Chimica tossicologica.....	47
Reparto Epidemiologia ambientale.....	49
Reparto Epidemiologia molecolare.....	50
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	51
Reparto Igiene delle acque interne.....	53
Reparto Igiene dell'aria.....	54
Reparto Meccanismi di tossicità.....	56
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness.....	58
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura.....	60
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	62
Reparto Suolo e rifiuti.....	64
Reparto Tossicologia genetica.....	66
<b>Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze</b> .....	68
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative.....	70
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	71
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	73
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	75
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	76
Reparto Neurobiologia molecolare.....	78
Reparto Neurologia sperimentale.....	80
Reparto Neuroscienze comportamentali.....	81
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia.....	83
Reparto Terapia genica e cellulare.....	84

<b>Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare</b> .....	86
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche .....	88
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica .....	89
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche .....	91
Reparto Cellule staminali ed endotelio .....	91
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi .....	92
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche .....	93
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate .....	94
Reparto Immunoregolazione .....	95
Reparto Immunoterapia sperimentale .....	96
Reparto Lipidi e arteriosclerosi .....	98
Reparto Metodologie trasfusionali .....	98
Reparto Oncologia medica .....	100
Reparto Oncologia molecolare .....	101
<b>Dipartimento del Farmaco</b> .....	103
Reparto Farmaci antitumorali .....	104
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping .....	105
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali .....	105
Reparto Farmacologia cardiovascolare .....	106
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale .....	106
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus .....	107
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare .....	108
Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici .....	108
Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere .....	109
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione .....	110
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione .....	110
Reparto Ricerca per la salute del bambino .....	111
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali .....	112
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di fase I .....	113
<b>Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate</b> .....	115
Reparto Epatiti virali .....	118
Reparto Epidemiologia .....	118
Reparto Immunità antinfettiva .....	119
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche .....	120
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche .....	123
Reparto Malattie immunomediate .....	123
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali .....	126
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale .....	127
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati .....	127
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati .....	128
Reparto Micosi superficiali e sistemiche .....	130
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) .....	131
<b>Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare</b> .....	134
Reparto Alimentazione .....	137
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute .....	138
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti .....	139
Reparto Dietetica .....	139
Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio .....	140
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali .....	141
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana .....	141
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina .....	142
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti .....	144
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche .....	147
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria .....	147
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti .....	148
Reparto Zoonosi virali .....	148

<b>Dipartimento di Tecnologie e salute</b> .....	151
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti .....	166
Reparto Bioingegneria cardiovascolare .....	167
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti .....	167
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	167
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	168
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute .....	168
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	169
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi .....	169
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale .....	170
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	170
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	170
Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina .....	171
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi.....	171
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche .....	171
<b>Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS</b> .....	172
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo .....	173
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia .....	174
Reparto Patogenesi dei retrovirus .....	175
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani .....	175
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	176
<b>Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute</b> .....	178
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida .....	190
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	195
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari .....	198
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	204
Reparto Epidemiologia genetica.....	207
Reparto Farmacoepidemiologia.....	210
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva .....	215
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti .....	219
Reparto Salute mentale.....	225
Ufficio di Statistica.....	227
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA) .....	231
<b>Centro nazionale delle sostanze chimiche</b> .....	234
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio.....	245
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori .....	246
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele.....	246
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.....	247
<b>Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici</b> .....	249
Reparto Prodotti biologici.....	251
Reparto Vaccini batterici .....	252
Reparto Vaccini virali.....	253
<b>Centro nazionale Malattie Rare</b> .....	255
Reparto Farmaci orfani .....	267
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici .....	268
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione .....	268
Reparto Test genetici .....	268
<b>Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici</b> .....	269
<b>Centro Nazionale Sangue</b> .....	272
Area giuridico-amministrativa.....	286
Area sanitaria.....	286
<b>Centro Nazionale Trapianti</b> .....	289
Area analisi e valutazione statistiche .....	293
Area medica.....	293
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali .....	293
Area sistema informativo trapianti.....	293

<b>Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale</b> .....	294
Settore I – Servizio Biologico.....	297
Settore II – Servizio Sperimentazione animale.....	298
<b>Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali</b> .....	299
Settore I – Informatico.....	310
Settore II – Documentazione .....	311
Settore III – Biblioteca .....	311
Settore IV – Attività Editoriali.....	311
<b>Uffici della Presidenza</b> .....	313
Segreteria del Presidente.....	313
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	315
Ufficio Stampa.....	316
Unità di bioetica .....	317
<b>Direzione generale</b> .....	319
Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali (fase 1) .....	319
Direzione Centrale degli Affari Generali (fase 2).....	332
Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche (fase 1) .....	335
Direzione Centrale delle Risorse Umane ed Economiche (fase 2).....	336
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori.....	344

### Parte 3

<b>PROGETTI SPECIALI</b> .....	351
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	353
Malattie rare .....	353
Oncoproteomica .....	354
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all’infrastruttura europea per la ricerca clinica ( <i>European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN</i> ) .....	356
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I .....	357
Banca di campioni biologici .....	360
Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi.....	362
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC .....	366
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia....	368
Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica .....	369
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) e del Mar Nero .....	370
EU Joint Action: Health Examination Survey .....	373
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS .....	374
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	378
Il volo di Pegaso .....	381
Incidenti in ambienti di civile abitazione .....	383
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	384
Lotta al doping sportivo .....	404
OKkio alla salute .....	405
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia .....	407
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	410
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l’Epatite Virale (PITER) .....	411
Resoconto attività 2016 .....	412
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta.....	413
Progetto EUROCARE .....	414
Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS .....	416
Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia .....	418
Programma Oncotecnologico.....	420



Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical ex” .....	422
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	424
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	425
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori .....	427
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC) .....	430
Registro nazionale della legionellosi .....	432
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate .....	434
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.....	436
Registro nazionale gemelli.....	438
Registro nazionale malattie rare.....	441
Ricerca per la salute globale .....	443
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA).....	445
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).....	447
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica.....	449
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).....	451
Trial clinici per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir .....	453
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze .....	455
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia .....	456
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti .....	457
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita .....	458
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini .....	460
<b>Parte 4</b>	
<b>ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI .....</b>	<b>463</b>
Articoli di rivista.....	465
Monografie e contributi in monografie .....	513
Rapporti tecnici.....	516
Atti di congresso .....	533



## 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 2014 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 (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCI CJD), 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 2016 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

**PARTE 1**  
**Quadro di riferimento**





# EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

## Profilo storico

Si ritiene utile delineare un profilo sintetico degli eventi che hanno contrassegnato l'ordinamento e lo svolgimento dei compiti dell'Istituto fin dalla sua costituzione.

L'ISS è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934 come Istituto di Sanità Pubblica con compiti di ricerca e controllo sui servizi sanitari pubblici, l'Istituto ha afferito per lungo tempo alla Direzione Generale della Sanità Pubblica del Ministero dell'Interno per poi prendere l'attuale denominazione nel 1941.

Nel 1952 viene sottolineata la sua natura di organo di ricerca grazie alla creazione di un proprio Comitato Scientifico e l'attribuzione della ricerca scientifica tra i suoi compiti istituzionali.

Nel 1958, con la creazione del Ministero della 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 (Legge 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).
- Decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze 24 ottobre 2014: Approvazione dello Statuto dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 2 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106 (*Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 18 novembre 2014).
- Decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro per la Semplificazione e la Pubblica Amministrazione 2 marzo 2016: Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106. (*Gazzetta Ufficiale* n.88 del 15 aprile 2016)

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).

## Accordi di collaborazione

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

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

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

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



validità scientifica di tali iniziative per l'avanzamento delle conoscenze biomediche e la tutela della salute.

## Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'ISS, ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

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

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

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

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

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

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

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva

5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari

6. Sicurezza d'uso degli alimenti

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

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

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

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

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

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

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute e enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale (MAECI) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'HIV.

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale

che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana e 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, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

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

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di *Creutzfeldt-Jakob* (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico.

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. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAECI) 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 MAECI 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 al 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.

## **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, alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc.

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

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

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

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

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

Nel 1999 l'episodio, registrato in Belgio, di contaminazione da xenobiotici in alcuni alimenti per uso umano e zootecnico ha visto l'intervento operativo dell'Istituto nell'elaborazione di linee guida per l'individuazione di rischi tossicologici reali nella produzione e distribuzione alimentare in Italia.

Nel 2001, in conseguenza dell'emergenza antrace e nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente, l'Istituto ha dato corso allo sviluppo di un protocollo diagnostico per l'identificazione di questo microrganismo. Parallelamente è stata avviata una approfondita riflessione sulle tematiche della biosicurezza.

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale, rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), 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 virale 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 del 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

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 MCJ, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

Importanti studi epidemiologici esistono anche sui fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori (studio sulla correlazione tra l'insorgenza di patologie oncologiche e 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 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

Nel corso del 2014 e del 2015 l'ISS ha partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel Paese, tra cui quella relativa al caso ILVA di Taranto, alla "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta), ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare, nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell'aria indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc., effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico sanitario e indagini epidemiologiche.

Sono stati svolti estesi 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), caratterizzate da fenomeni di contaminazione acclarata o percepita.

Nel corso del 2014 si è fatto altresì 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 2014 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie.

Negli anni 2014-2016 sono state affrontate diverse emergenze, dalla meningite meningococcica alla riemersione del virus *West Nile* e *Zika*. In particolare, l'emergenza causata dalla meningite meningococcica di sierogruppo C in un'area ristretta della Toscana che include Firenze, Empoli, Prato e Pistoia ha determinato rilevanti problemi di sanità pubblica. L'ISS ha supportato la Regione Toscana nella gestione del focolaio, confermando le diagnosi, effettuando l'analisi completa del genoma dei germi isolati, nonché disegnando studi specifici (sulle catene di trasmissione/fattori di rischio e sui portatori) e suggerendo appropriate strategie vaccinali. e suggerendo appropriate strategie vaccinali.

Nel corso del 2016, si è conclusa l'attività di ricerca del progetto "Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto" (CCM 2013) che ha permesso di valutare l'esposizione ambientale attuale e il possibile impatto sulla salute delle emissioni industriali in aree della città di Taranto prossime allo stabilimento ILVA. Sono stati condotti studi di sorveglianza sanitaria, inclusi studi di biomonitoraggio (rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti), in siti a elevata criticità ambientale quali Brescia, le aree intorno al termovalorizzatore di Torino e i comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione della filiera idro-potabile da sostanze perfluoroalchiliche.

## Attività di formazione

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

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2016 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno realizzato 149 eventi (inclusi 4 corsi FAD che hanno avuto inizio nel 2015 e sono terminati nel 2016); di questi, 79 eventi sono stati accreditati per l'ECM.

Il dettaglio dei diversi interventi formativi sono descritti nelle Tabelle 1-4.

**Tabella 1. Eventi formativi e convegnistici (anno 2016)**

<b>Tipologia di evento</b>	<b>n.</b>
Convegni	60
Corsi residenziali	73
FAD 2016	10
FAD 2015 (conclusi 2016)	4
Formazione sul campo	1
Formazione mista	1
<b>Totale</b>	<b>149</b>

**Tabella 2. Eventi ECM svolti o conclusi nell'anno 2016**

<b>Tipologia di evento</b>	<b>n.</b>
Convegni	15
Corsi residenziali	52
FAD	10
FAD 2015 (dati 2016)	4
Formazione sul campo	1
Formazione mista	1
<b>Totale</b>	<b>83</b>

**Tabella 3. Partecipanti agli eventi formativi, con crediti ECM (anno 2016)**

<b>Partecipanti</b>	<b>n.</b>
Discenti	16855
Docenti	315
Relatori	25
<b>Totale</b>	<b>17195</b>

**Tabella 4. Partecipanti eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, organizzati in ISS nel 2016**

<b>Partecipanti</b>	<b>n.</b>
Discenti	33672
Docenti	909
Relatori	840
Esperti FAD	115
<b>Totale</b>	<b>35536</b>

Per quanto riguarda l'attività di Educazione Continua in Medicina, nel corso dell'anno è stato realizzato il 54% degli eventi ECM programmati, con l'erogazione di 505.178 crediti formativi ECM. Il rapporto tra eventi ECM svolti sul totale di quelli programmati, benché superiore al target minimo del 50% previsto da AgeNaS per confermare l'accreditamento a Provider standard ECM, potrebbe essere notevolmente incrementato se le strutture dell'ISS potessero disporre di fondi istituzionali per la formazione.

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 6 ottobre 2016, l'ISS Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto la conferma della certificazione del Sistema Gestione Qualità a norma ISO 9001:2008 per l'anno 2017. L'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015, che prevede l'adeguamento del Sistema di Gestione Qualità entro il triennio, permetterà la semplificazione dello stesso già a partire dal corrente anno.

Per quanto riguarda gli Introiti da Tariffazione Servizi a terzi, nel corso dell'anno 2016 le aule ISS sono state utilizzate per eventi ospitati soggetti alla tariffazione dei servizi a terzi. È stato progettato e svolto un corso per l'Agenzia delle Dogane di Roma tariffato secondo tariffazione dei servizi a terzi.

## **Attività di formazione in collaborazione con altre istituzioni ed enti**

### *Corso “La gestione di emergenze in salute pubblica”*

Il corso “La gestione di emergenze in salute pubblica” è stato realizzato attraverso un Accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS “Progettazione e realizzazione di interventi formativi, da realizzare nell'area tematica della salute pubblica”.

Il corso è stato riservato al personale dirigente di II fascia e delle professionalità sanitarie del Ministero della Salute (Medici, Veterinari, Chimici, Farmacisti, Biologi, Psicologi) e mirato ad aggiornare il personale del Ministero che affronta queste situazioni per rendere le proprie azioni sempre più efficaci e contenere così adeguatamente i potenziali rischi di salute pubblica ai quali vengono esposti tutti i cittadini. Il corso è stato erogato in modalità residenziale e in modalità FAD. Il corso è stato articolato nei seguenti tre moduli formativi:

- 1) La comunicazione nelle situazioni di allarme/emergenza in sanità pubblica;
- 2) Le malattie infettive emergenti e (ri)emergenti. Fattori ambientali, ecologici, socio-economici, sorveglianza e procedure;
- 3) Ruoli, funzioni, compiti e responsabilità dei dirigenti sanitari del Ministero impegnati nelle situazioni di allarme/emergenza con i seguenti obiettivi generali:
  - Utilizzare strumenti e strategie di comunicazione appropriate a situazioni di allarme/emergenza in salute pubblica;
  - Adottare approcci, protocolli e misure adeguati a contrastare malattie emergenti e riemergenti;
  - Connotare ruolo, funzioni, compiti e responsabilità dei dirigenti sanitari del Ministero impegnati nelle situazioni di allarme/emergenza.

È stato utilizzato il metodo didattico ad alta interazione Problem-based Learning (PBL) basato sullo studio di casi in piccoli gruppi, relazioni frontali dei docenti, produzione di elaborati di gruppo seguiti da discussione plenaria e feed-back sulla soluzione del problema.

Il corso, svolto in quattro edizioni da settembre a dicembre 2016, è stato completato da 87 partecipanti, dei quali 65 hanno ottenuto i crediti ECM.

### *VII seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche*

Nel corso del 2016 è stato organizzato il “VII 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'evento ha affollato l'aula Bovet con oltre cento partecipanti che si sono alternati negli spazi offerti dall'aula in base ai diversi temi presentati. È stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema delle “Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore”.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2015/2016, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande, proposte dal pubblico, 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.

### *Percorso formativo per la rilevazione dei consumi alimentari nazionali di bambini e adulti*

Nel corso del 2016 l'ISS, congiuntamente al Ministero della Salute, ha supportato il CREA (Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria) nella realizzazione di un percorso formativo volto a capacitare le figure professionali previste per rilevare i consumi alimentari nazionali dei bambini e degli adulti con metodiche armonizzate secondo le linee guida della *European Food Safety Authority* (EFSA).

Tale rilevazione riveste notevole valenza scientifica, quale fotografia dei consumi alimentari qualitativi e quantitativi, i cui risultati possono essere utilizzati sia nell'ambito dell'analisi del rischio alimentare e nutrizionale sia nelle politiche di indirizzo verso migliori stili di vita, anche nell'ottica della prevenzione di patologie croniche.

La validazione del percorso formativo, con particolare riferimento alla fase conclusiva della formazione sul campo per la raccolta dati, potrebbe rappresentare una metodologia innovativa della formazione a supporto della realizzazione d'indagini di popolazione utili al Paese.

La partecipazione al percorso formativo di rilevazione prevede il riconoscimento, attraverso la registrazione in un database nazionale, di coloro che hanno acquisito la professionalità per la raccolta di dati sui consumi alimentari individuali secondo la metodologia EFSA. I partecipanti andranno in tal modo a costituire un gruppo di lavoro valido anche per l'uso futuro di rilevamenti regionali e/o locali.

Da tale supporto è scaturita la co-organizzazione per la realizzazione di un corso FAD e per l'accREDITAMENTO di corsi residenziali. Si prevede lo sviluppo nel 2017 di ulteriori attività di formazione a distanza e sul campo che saranno ripetute nel 2018-19.

## **Formazione a distanza**

Dando seguito agli incontri con i diversi gruppi di formatori dell'Istituto sviluppati a partire dal 2014 allo scopo di presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD (Formazione a Distanza), per progettare e realizzare moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di promuovere lo sviluppo di competenze tecnico professionali (obiettivi individuali), organizzativo gestionali (obiettivi di sistema) e comunicativo relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori, operatori dell'SSN e non, si è proceduto, a partire dai dati di attività degli anni precedenti, con un processo di Pianificazione strategica, strutturato, che ha coinvolto il personale del Servizio, sviluppando attraverso un'analisi SWOT i punti di forza e le criticità della formazione e nello specifico, per quanto attinente questo paragrafo, della formazione a distanza in ISS. Il risultato è consistito in un piano di attività triennale di sviluppo presentato al vertice dell'Istituto che ne ha chiesto la definizione annuale in piani di attività per uno sviluppo armonico dei processi formativi da offrire, in linea con quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale, dai Piani Sanitari Regionali e dal Piano Sanitario della Prevenzione, in ottica di sostenibilità del Sistema.

Nel corso del 2016, in tale ottica, sono state attivate collaborazioni con diversi dipartimenti e centri dell'ISS ed enti/organismi istituzionali per la progettazione ed erogazione di eventi in modalità FAD, all'interno dell'ISS con Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Dipartimento del Farmaco, Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria, Centro Nazionale Sangue; Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute, Centro Nazionale Malattie Rare, Organismo notificato; e in collaborazione con:

- Ministero della Salute;
- Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria, Roma;
- Dipartimento Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna;

- Organizzazione Internazionale per le Migrazioni OIM, Roma;
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri, Roma;
- Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Sanità Pubblica Sezione di Igiene, Roma;
- Institut of Public Health “Batut” di Belgrado.

Il numero di utenti iscritti agli 11 corsi erogati dalla piattaforma dell’Istituto: <http://www.eduiss.it>, che si sono conclusi nel 2016 (anche comprensivi, quindi, dei 4 corsi aperti nel 2015, come riportato nel dettaglio delle date di erogazione riportate nelle 2 tabelle sottostanti) hanno determinato per le figure professionali idonee al rilascio dei crediti che abbiano superato la prova di profitto conclusiva, il rilascio complessivo di 464.564 ECM. Il numero di iscritti agli 11 corsi è stato di 22.581 utenti. I partecipanti che hanno portato a compimento il percorso formativo superando la prova certificativa con profitto (promossi) sono stati 14.296 (63%). Sulla base del tempo di fruizione stimato per ogni singolo corso, i partecipanti hanno usufruito di complessive 449.872 ore di formazione attiva. I corsi sono stati suddivisi in 3 categorie in base a livello di interazione: Bassa, Media e Alta (Tabella 4).

**Tabella 4. Corsi FAD per livello di interazione del 2016**

<b>Corsi FAD</b>	<b>Caratteristiche</b>
<b>A bassa interazione</b>	
Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare) 18 marzo 2015 18 marzo 2016	32 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 8.255 iscritti
Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure 7 maggio 2015 28 gennaio 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 48 h 6.300 iscritti
Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale 1 dicembre 2015 22 novembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 3.481 iscritti
REVAMP Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali 21 gennaio 21 giugno 2016	32 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 299 iscritti
La competenza interculturale nei servizi sanitari 7 giugno 2016 13 dicembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 1507 iscritti
La gestione delle emergenze di salute pubblica 12 settembre 2016 19 dicembre 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 48 h 177 iscritti
Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione 12 ottobre 2016 al 15 dicembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 448 iscritti
L'influenza e la sua prevenzione: efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale 20 ottobre 2016 21 dicembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 110 iscritti
<b>A media interazione con presenza di tutor/facilitatore</b>	
Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali 15 dicembre 2015 15 giugno 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 866 iscritti
Farmacovigilanza e valutazione dell'antibioticoresistenza nelle produzioni animali 3 febbraio 2016 31 dicembre 2016	24 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 700 iscritti
Rilevamento dei consumi alimentari nazionali con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'EFSA: aspetti teorici e pratici, attività sul campo e significato in sanità pubblica 15 settembre 2016 15 dicembre 2016	36 crediti ECM Tempo di fruizione: 24 h 438 iscritti

## **Corsi a bassa interazione**

### *Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite*

Il corso FAD “Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)”, organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare e dall’Ufficio Relazioni Esterne dell’Istituto Superiore di Sanità, è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute Progetto esecutivo Programma CCM 2011 “Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse Regioni” (malattie rare). Il corso ha riconosciuto 32 crediti ECM per un tempo di fruizione di 32 h, con un periodo di erogazione dal 18 marzo 2015 al 18 marzo 2016. Gli iscritti sono stati 8.255.

### *Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure*

Il corso FAD “Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure”, è stato organizzato dal Dipartimento del Farmaco Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e dall’Ufficio Relazioni Esterne dell’ISS in collaborazione con il Centro per la cura dei DCA di Todi, ASL Umbria 1. Il corso è stato realizzato grazie al finanziamento concesso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale a valere sul Fondo per le Politiche giovanili.

Il corso è stato accreditato per 48 crediti ECM con un tempo di fruizione di 48 h. ed è stato erogato dal 7 maggio 2015 al 28 gennaio 2016. Gli iscritti sono stati 6.300.

### *Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale*

Il corso FAD, organizzato dal Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, dall’Ufficio Relazioni Esterne dell’ISS e dall’Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana “M. Aleandri”, è stato realizzato grazie al finanziamento del Ministero della Salute. Il periodo di erogazione è stato dal 1° dicembre 2015 al 22 novembre 2016, accreditato ECM per 16 crediti ECM per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 3.481.

### *REVAMP Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali*

Il corso è stato promosso e finanziato dal Ministero della Salute attraverso il Progetto: “Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d’intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea”.

REVAMP, è stato avviato nel 2016, organizzato dal Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e dall’Ufficio Relazioni Esterne. Il corso è stato riservato agli operatori impegnati nei Pronto Soccorso che aderivano al Progetto. Il periodo di erogazione è stato dal 21 gennaio al 21 giugno 2016, accreditato per 32 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 32 h. Gli iscritti sono stati 299.

### *La competenza interculturale nei servizi sanitari*

Il corso è stato organizzato dall’Organizzazione Internazionale per le Migrazioni OIM e l’Ufficio Relazioni Esterne nell’ambito del Progetto esecutivo Programma CCM 2014 La competenza interculturale come strumento di integrazione socio-sanitaria dei migranti.

Il corso è stato riservato agli operatori delle Regioni: Lombardia, Lazio e Campania aderenti al progetto. Il periodo di erogazione è stato dal 7 giugno al 13 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 1.507.

### *La gestione delle emergenze di salute pubblica*

Il corso è stato realizzato attraverso un Accordo tra il Ministero della Salute e l’ISS “Progettazione e realizzazione di interventi formativi, da realizzare nell’area tematica della

salute pubblica”. Il Corso è stato riservato al personale dirigente di II fascia e delle professionalità sanitarie del Ministero della Salute (Medici, veterinari, Chimici, Farmacisti, Biologi, Psicologi) e mirato ad aggiornare il personale del Ministero che affronta queste situazioni per rendere le proprie azioni sempre più efficaci e contenere così adeguatamente i potenziali rischi di salute pubblica ai quali vengono esposti tutti i cittadini. Il periodo di erogazione è stato dal 12 settembre al 19 dicembre 2016, accreditato per 48 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 48 h. Gli iscritti sono stati 177.

*Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione*

Il corso è stato organizzato dal Centro Nazionale Sangue e dall’Ufficio Relazioni Esterne e rivolto ai Responsabili Assicurazione Qualità (RAQ) e agli operatori dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta del Sangue ed emocomponenti, particolarmente coinvolti nel processo trasfusionale. Il periodo di erogazione è stato dal 12 ottobre al 15 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Il corso ha previsto una quota di iscrizione di 32,00 euro. Gli iscritti sono stati 448.

*L’influenza e la sua prevenzione: efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale*

Il corso è stato organizzato dal Centro nazionale Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute e dall’Ufficio Relazioni Esterne, all’interno della convenzione finalizzata a una collaborazione tra AIFA (Agenzia Italia del Farmaco) e ISS, per misurare l’efficacia clinica e la sicurezza dei vaccini anti-influenzali stagionali in Italia. Il corso è stato prioritariamente rivolto al personale coinvolto nel progetto I-MOVE. Il periodo di erogazione è stato dal 20 ottobre al 21 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 110.

## **Corsi a media interazione**

*Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali”*

Il corso, promosso e finanziato dal Progetto “Un Programma di formazione *blended* per operatori sanitari e non, mirato al rafforzamento delle reti territoriali per la prevenzione e il contrasto della violenza di genere”, è stato organizzato dal Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e l’Ufficio Relazioni Esterne ed è stato rivolto a medici e infermieri di 28 Pronto Soccorso di 4 Regioni italiane (Lombardia, Lazio, Campania e Sicilia). Il corso ha previsto una “Comunità di pratica”, sviluppata tramite dei “Forum”, in linea con gli obiettivi progettuali, che prevedevano la costituzione di una “rete” antiviolenza. È stata prevista una valutazione d’impatto pre- e post-formazione, sulla capacità degli operatori di identificare i casi di violenza di genere che arrivano ai PS, considerando un periodo-indice di 6 mesi pre- e post- formazione. Il periodo di erogazione è stato dal 15 dicembre 2015 al 15 giugno 2016. Accreditato per 48 crediti ECM con un tempo di fruizione di 32 h. Gli iscritti sono stati 866.

*Farmacosorveglianza e valutazione dell’antibioticoresistenza nelle produzioni animali*

Il corso, organizzato dal Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare il Dipartimento di Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna e dall’Ufficio Relazioni Esterne, è stato finanziato nell’ambito del Progetto CCM “Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell’antibioticoresistenza”, Ente partner Regione Emilia-Romagna. Tra i vari obiettivi, il progetto prevedeva di attivare programmi di informazione/formazione sull’uso prudente di antibiotici in veterinaria mediante la predisposizione di un “pacchetto formativo” sul fenomeno dell’AMR, il corretto impiego degli antibiotici, lo stato dell’arte nelle diverse filiere e aggiornamenti del quadro normativo.

Il periodo di erogazione è stato dal 3 febbraio al 31 dicembre 2016, accreditato per 24 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 700.

*Rilevamento dei consumi alimentari nazionali con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'EFSA: aspetti teorici e pratici, attività sul campo e significato in sanità pubblica*

Il corso è stato organizzato dal Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare e Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS, dal Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria e dal Ministero della Salute. Il Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione del CREA, con questo corso ha avviato il quarto studio sui consumi alimentari rappresentativo della popolazione italiana su territorio nazionale (IV SCAI-Studio sui Consumi Alimentari degli Italiani) con le metodiche armonizzate a livello europeo raccomandate e promosse dall'EFSA. In accordo con il Ministero della Salute Ministero Direzione generale degli organi collegiali per la tutela della salute e l'ISS sono stati previsti percorsi formativi accreditati ECM al fine di formare personale altamente qualificato che effettuerà la rilevazione dei consumi alimentari nell'ambito del IV SCAI-Studio sui Consumi Alimentari degli Italiani. L'indagine comprenderà due cicli che riguarderanno due campioni distinti: bambini (da 3 mesi a 9 anni) e adolescenti/adulti/anziani (da 10 a 74 anni). Il corso FAD, erogato dal 15 settembre al 15 dicembre 2016, con un impegno della durata di 24 ore e l'attribuzione di 36 crediti formativi, ha avuto 438 iscritti.

L'attività di formazione FAD dell'URE è stata presentata al convegno nazionale Didamatica, tenutosi a Udine dal 19 al 21 aprile 2016.

Data la progressiva complessità e crescente diversificazione dei percorsi formativi a distanza, il gruppo di lavoro FAD dell'URE ha introdotto nuove specifiche in piattaforma [www.eduiss.it](http://www.eduiss.it), sviluppate attraverso plug-in, funzionali a una migliore gestione dei partecipanti e all'ottimizzazione delle procedure di iscrizione. Nel 2016 si è passati al sistema Moodle Extended, con l'integrazione della piattaforma open source Totara, che permette una più efficace gestione dei percorsi formativi a distanza. La piattaforma è disponibile al seguente indirizzo: <https://www.eduiss.it>.

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

L'URE è dotato dal 2004 di una piattaforma web per la formazione a distanza. Il *Learning Management System* (LMS) utilizzato è *Moodle*, un sistema open source in linea con la direttiva ministeriale del 2003 e dotato degli strumenti necessari alla realizzazione di corsi FAD ispirati a modelli didattici attivi. Nel corso dell'anno 2016 non sono stati svolti lavori di ammodernamento delle aule. È stata istruita la pratica amministrativa per la messa a norma del palco dell'Aula Pocchiarri, con rinnovo e adeguamento dell'impianto elettrico del palco e la sostituzione dello schermo con un moderno formato 12/9. I lavori sono programmati per il febbraio 2017.

## **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 in molti settori. 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 alle dirette applicazioni sul campo. È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze



operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva. Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettuali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attive nel settore della salute.

## Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2016, risulta essere composto da 72 famiglie di brevetti, per un totale di 227 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, 45 sono in contitolarità 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 contitolarità ben 21 famiglie di brevetti. Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali.

Si descrivono, di seguito, le citate famiglie di brevetto suddivise per aree di applicazione:

- *Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio*
  - Uso di inibitori della pompa protonica in oncologia;
  - Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia;
  - Uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.
  - Uso della tossina batterica attivante RHO Gtpasi come medicamento mediante somministrazione oculare o nasale.
  - Sali di composti a struttura benzimidazolica, loro usi e procedimento di preparazione.
  - Uso come antitumorale del *Prunus Spinosa*-qualità TRIGNO.
  - Uso del CNF1 come agente terapeutico contro la malaria.
- *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 2016, l'Istituto ha portato avanti la collaborazione iniziata nel 2014 con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia *de qua*) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
  - Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.
  - Vettori plasmidici coniugativi selezionabili da frutto-oligosaccaridi.
- *Tecnologie fisico-chimiche*
  - Un ritrovato, relativo ad una nuova classe di molecole chirali cicliche a base di tiofene, nato dal progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando nuovi materiali 2011.
- *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 (*Cancer Stem Cell, CSC*) 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 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.
  - Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dosi dei suddetti farmaci.
  - Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.
- *Tecnologie vaccinali*
- Nel corso del 2016 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:
- brevetti basati sulla proteina Tat (Trans-Activator of Transcription) per la ricerca contro l'HIV:
    - Use of biologically active HIV-1 TAT, fragments or derivatives thereof, to target and/or to activate antigen-presenting cells, and/or to deliver cargo molecules for preventive or therapeutic vaccination and/or to treat other diseases;
    - Tat di HIV-1 o suoi derivati, da soli o in combinazione, a scopo vaccinale, profilattico e terapeutico, contro l'AIDS, i tumori e le sindromi associate;
    - Novel TAT complexes and vaccines comprising them;
  - Industrial process for the production of the biologically active Tat protein (in contitolarità con l'Università di Urbino).
  - brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive;
  - 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;
  - una piattaforma biotecnologica per l'induzione di immunità CTL basata su esosomi endogeni ingegnerizzati.
- *Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*
- Nel corso del 2016 è, inoltre, continuata la ricerca e il mantenimento delle domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti.
- *Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate*
- È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 21 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori 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 e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle *royalty*.
- *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);

- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging* molecular con radionuclidi sviluppato in ISS;
  - Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione;
  - Metodo per determinare il deficit di attenzione con iperattività.
- *Spin-off*  
 Continua l'attività di Cardionica srl, *spin-off* dell'ISS, nato con l'obiettivo di sviluppare, produrre e commercializzare soluzioni innovative nell'ambito dei dispositivi medici e della telemedicina per diagnosi e terapia.  
 Nel 2016 Cardionica ha vinto il premio Lazio Innovatore, nella Categoria "Best Social Innovation Project" (riservata alla PMI laziale che propone il miglior progetto di innovazione sociale). Il risultato è stato ottenuto grazie a *MyHeart*, il prodotto di punta di Cardionica. Si tratta di un prototipo di dispositivo medico pensato per l'autodiagnosi, che consente di acquisire ed elaborare in tempo reale il segnale ECG per il riconoscimento della fibrillazione atriale.

## Attività internazionali

### Quadro generale delle attività

Il Servizio Relazioni Esterne e Centro di Collaborazioni Internazionali fa parte del Gabinetto di Presidenza dell'ISS e, operativamente, fornisce supporto alla definizione delle strategie di politica sanitaria e alle collaborazioni in tema di salute pubblica in ambito nazionale e internazionale per rafforzare il ruolo dell'ISS nel processo di internazionalizzazione della ricerca biomedica e sanitaria. Gestisce per questo il coordinamento e lo sviluppo dei rapporti con gli enti pubblici e privati italiani e le istituzioni straniere.

L'attività internazionale si concretizza in sette principali linee di azione:

- Collaborazione tecnico-scientifica con le Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e la UE;
- Presidio e attuazione degli indirizzi per la partecipazione alle riunioni istituzionali o ai tavoli geografici indetti dai Ministeri competenti e partecipazione a commissioni di studio e di valutazione delle strategie sanitarie comunitarie e globali in sede MAECI, Ministero della Salute, Organisation for Economic Co-operation and Development-OECD, G8, Banca Mondiale, WHO, ecc.;
- Implementazione di accordi quadro (MoU) con controparti istituzionali per lo scambio e/o il trasferimento culturale, scientifico e tecnologico e per la partecipazione a progetti internazionali;
- Assistenza tecnica anche attraverso risorse umane designate all'interno di altre unità organizzative dell'ISS con Paesi in transizione economico-sociale e in via di sviluppo, per favorire azioni transfrontaliere che richiamano a una maggiore sistematicità operativa attraverso la costruzione di reti di eccellenza tra Paesi membri della UE ed extra UE;
- Cerimoniale per l'accoglienza delle delegazioni estere presso l'ISS;
- Promozione dell'ISS in contesti scientifici di grande rilevanza;
- Rappresentanza dell'ISS su delega del Presidente in occasioni speciali.

In armonia con la visione di sistema appena descritta, pur continuando parte delle attività intraprese negli anni precedenti, si è incominciato ad esplorare potenziali percorsi di collaborazione strategica e operativa, con particolare riferimento ai temi delle emergenze

complesse nell'Est Europeo e nel Bacino del Mediterraneo. Nel contesto territoriale dell'Unione Europea l'azione è stata limitata e volta soprattutto al supporto e alla collaborazione con il neo costituito Ufficio di Rappresentanza a Bruxelles,. Ciò ha ovviamente facilitato la partecipazione a consorzi europei per l'esecuzione di progetti speciali (es. Progetto DARWIN in Horizon 2020). In questo senso sono stati implementate azioni integrative per la promozione e lo sviluppo di nuove collaborazioni e/o per il consolidamento di reti di collaborazione tecnico-scientifica precedentemente avviate.

Si è continuato, come di consueto, a partecipare alle riunioni istituzionali e ai tavoli geografici indetti dai Ministeri competenti per attività relative a collaborazioni bilaterali internazionali e progetti speciali.

Sono state infine organizzate le attività del Cerimoniale, anche con la diretta richiesta di collaborazione da parte del Ministero della Salute, del MAECI e delle Rappresentanze diplomatiche-consolari estere presenti in Italia, per l'accoglienze di delegazioni estere.

### **Accordi Quadro esistenti o in fase di consultazione o negoziazione**

*Albania* Sono state svolte due missioni di sistema in Albania presso l'IPH Albania (Istituto di Salute pubblica della repubblica dell'Albania) con finanziamento EBRD finalizzate al KNOW HOW TRANSFER e alla sottoscrizione di un nuovo MoU nel 2017 nelle aree di promozione della salute, malattie infettive, malattie non trasmissibili, registri sanitari, salute ambientale, statistiche epidemiologiche, gestione del sistema sanitario, disordini alimentari, sicurezza dell'acqua e del cibo, malattie rare e formazione del personale sanitario;

*Canada* Sono confermate le collaborazioni già esistenti sulla base degli accordi sottoscritti dal 2004 con l'Università McGill, Desautels Faculty of Health Management sui programmi di formazione delle eccellenze in leadership sanitaria;

*Canada* Su richiesta dell'Ambasciata Italiana a Ottawa è stata avviata la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU tra ISS e CIHR (Canadian Institutes of Health Research) per avviare collaborazioni nelle JPI europee in cui i due Paesi concorrono, oltreché per sostenere la mobilità di ricercatori nel settore delle scienze della vita tra i due Paesi;

*Corea del Sud* Con il supporto del MAECI e dell'Ambasciata Italiana a Seoul sono stati svolti i tavoli negoziali per la sottoscrizione di un MoU con il KNIH (Korean National Institute of Health) finalizzato tra gli altri alla collaborazione nei settori, della medicina di precisione, del HTA e della Gestione dei Servizi Sanitari;

*Eastern Associated Partners (EAP) e Central Asia (CA)* Sono state svolte missioni (a finanziamento FP7) nelle aree incluse nei programmi INCONET EAP e CA allo scopo di promuovere il ruolo dell'ISS e consolidare la rete di collaborazione tra Stati membri ed extra europei nel campo della ricerca e innovazione;

*Israele* È stata avviata la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU con la Tel Aviv University nel contesto delle gestione delle emergenze sanitarie complesse con impatto globale, e con particolare riferimento al fenomeno migratorio e alla crescente accelerazione dei processi di globalizzazione che impattano sui sistemi sanitari;

*Israele* Sono proseguite le attività previste nel MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e Università Ben Gurion del Negev per la promozione della sicurezza globale e lo studio della resilienza di Comunità attraverso il piano operativo del laboratorio congiunto PENTA ([facebook.com/PENTA-Joint-Laboratory-338411332962079/](https://facebook.com/PENTA-Joint-Laboratory-338411332962079/) e [twitter.com/JointLabPENTA](https://twitter.com/JointLabPENTA)), finanziato dal MAECI. Sono state svolte ulteriori due missioni in rappresentanza rappresentante arbitrato UE nei tavoli negoziali tra Israele, Palestina e Giordania nell'ambito del progetto RegDis finalizzato, tra gli altri, al dibattito sulle politiche di vicinato, crisi migratoria e minaccia terroristica;

- Israele* Sono proseguite le attività previste nel MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e Hebrew University nell'ambito del programma I-core per la mobilità dei ricercatori italiani e israeliani nel settore delle basi molecolari delle malattie umane;
- Israele* Sono state confermate le collaborazioni sottoscritte nel MoU del 2011 tra ISS e MATIMOP e ISS e MOST per la promozione bilaterale della Scienza e tecnologia;
- Kazakhstan* È stato avviato un rapporto di collaborazione con l'Università Sapienza nell'ambito del programma "Social Health Insurance Project: Improving access, quality, economic efficiency and financial protection" a finanziamento Banca Mondiale avente come beneficiario la MUA (Medical University of Astana). Il progetto dovrebbe sostenere la fasi consultive e negoziali per la costruzione di una rete di collaborazione per la ricerca biomedica in area caucasica e l'avvio della fase consultiva per la sottoscrizione di un MoU con la MUA;
- Moldavia* È proseguita la fase negoziale con la School of Public Health presso l'Università "Nicolae Testemitanu" della Repubblica della Moldavia, per la sottoscrizione di un MoU finalizzato all'esecuzione di programmi congiunti di formazione *post-lauream* (es. ERASMUS+) attraverso l'utilizzo di metodologia didattica innovativa e con l'utilizzo di tecnologia "web based" e ibrida.
- Montenegro* Sulla base del MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica del Montenegro) sono stati svolti incontri per la preparazione di Gemellaggi amministrativi nel contesto della sorveglianza della malattie infettive, del registro dei trapianti, del doping e della partecipazione alla rete COLOMED per lo studio e la divulgazione scientifica del cancro al colon retto.
- South Eastern European Health Network (SEEHN)* Con il patrocinio di WHO Europe e dello IOM è stato firmato un MoU per la collaborazione in ambito socio-sanitario con lo SEEHN (Albania, Bosnia Erzegovina, Bulgaria, Israele, Macedonia, Repubblica di Moldova, Montenegro, Romania e Serbia). L'intesa arricchisce e completa gli accordi bilaterali già attivi e ha la funzione di favorire una maggiore integrazione nell'ambito della ricerca, della innovazione e della capacità di risposta alle principali minacce sanitarie *cross-border* nell'area geografica in questione;
- Serbia* Sulla base del MoU sottoscritto nel 2014 tra ISS e IPH Serbia (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica di Serbia "Dott. Milan Jovanovic Batut") si sono concluse la prima e la seconda fase di KNOW HOW TRANSFER a finanziamento della Banca Europea per la Ricostruzione e Sviluppo sul tema della Resilienza di Comunità e gestione delle emergenze complesse sia a livello centrale che locale. È Stato contestualmente avviata sempre con finanziamento EBRD la richiesta di finanziamento per la terza fase che sulla base dei moduli formativi per la formazione a distanza messi a punto dagli esperti italiani e serbi servirà per avviare la fase pilota in alcuni Paesi della Regione Balcanica tra il 2017 e il 2018. Sono state infine portate avanti diverse iniziative per la promozione di collaborazioni tecnico-scientifiche con il Ministero della Salute della Serbia e la municipalità di Belgrado, oltretutto con le principali Università pubbliche (Università di Belgrado, Università di Kragujevac, Università di Nis) e centri di formazione privata European Centre for Peace and Development) sulle attività connesse al fenomeno migratorio, ivi comprese quelle legate al bioterrorismo, alla celiachia, al waste management, alla sorveglianza e controllo delle malattie infettive e alle malattie rare.
- Svezia* Karolinska Institutet, per lo studio congiunto di sistemi di formazione innovativa in campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web;

*USA* Sono confermate le collaborazioni già esistenti sulla base degli accordi sottoscritti dal 2004 con la Harvard Medical School, Program on Refugee Trauma, sulla ricerca e formazione nei contesti delle comunità vittime di disastri naturali o generati dall'uomo;

*USA* È proseguita la collaborazione istituzionale sottoscritta nel 2010 per il supporto tecnico-scientifico con la St. John's University di New York, Facoltà di Scienze Sociali e Umanitarie 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;

*Uzbekistan* è stato avviato la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU tra ISS e CHT (State Enterprise "Centre of High Technologies") nei settori, in primis, del KNOW HOW TRANSFER, del HTA, dei registri e dei trials clinici. Come nel caso dell'INCONET CA e del Kazakhstan questo MoU farà parte della rete di collaborazione per la ricerca biomedica che si intende implementare in area caucasica.

### **Partecipazione a tavoli geografici e/o commissioni miste tecnico-scientifiche**

*MAECI USA* (gennaio), Corea del Sud (febbraio), Israele (marzo), Canada (giugno), Cina (luglio), Argentina (ottobre), Brasile (novembre);

*Ministero della Salute* Progetto (HIREP ERIC (luglio, agosto), Progetto TO REACH (settembre).

### **Accoglienza Delegazioni Straniere**

*USA 11 agosto, 2016 US Congress Delegation Visit* on "21st Century Cures Initiative: Help and Hope for Patients Through Biomedical Innovation".

### **Collaborazioni a progetti speciali**

*H2020 DARWIN "Expecting The Unexpected And Know How To Respond"* finanziato nell'ambito del programma Horizon 2020 dell'Unione Europea, focalizzato sul miglioramento delle capacità delle infrastrutture critiche di prepararsi e di rispondere agli effetti dei disastri sia di origine naturale che provocati dall'uomo, comprende un consorzio di sei Paesi Europei e Israele;

*KEP "Development Of A Training Program On Management Of Disaster Prevention, Preparedness And Rapid Response"* finanziato nell'ambito della Central Eastern Initiative prevede il trasferimento di know-how ai paesi della Regione Balcanica;

*CCM "Piano formativo 2015 e attività di divulgazione"* è stata svolta la revisione sistematica delle principali fonti scientifiche internazionali reperite attraverso il sito del Ministero della Salute. Con cadenza mensile, in ottemperanza a quanto previsto all'art 4 comma 2 dell'accordo, sono stati trasmessi i relativi rendiconti tramite e-mail all'attenzione del personale del Ministero della Salute incaricato.

*Rockefeller Foundation/Roma Capitale "100 Resilient Cities"* su invito degli enti promotori dell'iniziativa è stata svolta attività di promozione scientifica e di rappresentanza istituzionale nel contesto della resilienza delle comunità per la città di Roma.

*UCEI/CER "A Scuola di Resilienza"* In collaborazione con l'Unione Italiana delle Comunità ebraiche e la Comunità Ebraica di Roma è stata fatta una ricerca sulla misurazione del grado di resilienza delle comunità ebraiche di Roma, Milano e Torino. Il campione di studio è stato

allargato anche a due scuole (una pubblica e l'altra privata) della periferia est di Roma come gruppo di controllo.

### **Altre attività istituzionali**

*APRE* Presidio agli eventi informativi e formativi della Agenzia per la Ricerca Europea e attuazione degli indirizzi per la divulgazione interna all'ISS.





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



## DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento conduce attività di ricerca e di sperimentazione multidisciplinare tesa all'identificazione dei fattori di rischio ambientali e alla comprensione dei meccanismi che portano dall'esposizione all'insorgenza della malattia per raggiungere come goal primario la promozione della salute. Nel Dipartimento sono presenti competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico che si complementano nel raggiungimento degli obiettivi primari del Dipartimento che includono sia la comprensione dei meccanismi di risposta agli agenti ambientali nocivi e dei loro effetti sulla salute che la sorveglianza della popolazione con studi di monitoraggio ambientale, biomonitoraggio e indagini epidemiologiche. L'attività include quindi studi di esposizione ambientale e degli associati effetti sulla salute con particolare attenzione ai contaminanti persistenti (es. IPA, diossine, PCB, perfluorurati persistenti), ai fitofarmaci e i loro residui, biocidi, metalli, polveri, fibre e nanomateriali, tossine naturali, sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena, cosmetici, materiali a contatto con alimenti, giocattoli e oggetti per uso personale, rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità e genotossicità di contaminanti ambientali è basata sull'uso di tecnologie avanzate (metodi *in vitro*, *in vivo* e *in silico*). L'uso e la ricerca di biomarcatori è finalizzata alla caratterizzazione dell'interazione gene-ambiente (studi di tossicocinetica e di meccanismi di controllo della stabilità del genoma) nel determinare il rischio con particolare attenzione ai gruppi vulnerabili.

Altro piano sul quale il Dipartimento Ambiente e Salute è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche su elencate. Il Dipartimento elabora valutazioni e fornisce consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. UE, *International Agency for Research on Cancer-IARC*, NATO, OECD, UNEP, WHO, EFSA) contribuendo alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Il Dipartimento è sede del WHO Collaborating Center for Environmental Health che partecipa alla conduzione di ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN) e coordina la rete delle istituzioni europee della COST Action "Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet)".

Nel Dipartimento sono presenti il Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e l'LNR per i materiali a contatto con gli alimenti, il cui personale ha professionalità e competenze chimico-analitiche fortemente integrate con gli obiettivi del Dipartimento.

Il Dipartimento interviene in situazioni di emergenze ambientali e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico. Il carattere multidisciplinare del Dipartimento permette di affrontare il tema Ambiente-Salute nella sua eccezione ampia che va dalla valutazione dell'esposizione ambientale (inclusi gli effetti sugli ecosistemi), allo studio dell'esposizione dell'uomo (studi di biomonitoraggio), ai meccanismi degli effetti tossici e genotossici, all'analisi dell'interazione gene-ambiente e alle indagini epidemiologiche. Inoltre, queste stesse caratteristiche permettono di condurre valutazioni del rischio integrato che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti all'esposizione umana agli agenti in studio, l'impatto sulla salute analizzato sia con studi meccanicistici che indagini epidemiologiche e la modellizzazione del rischio. Nel Dipartimento alcuni reparti svolgono prevalentemente attività di ricerca e altri prevalentemente attività a carattere istituzionale.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016 il Dipartimento ha partecipato a numerose emergenze sanitarie nazionali, offrendo supporto tecnico scientifico ai Ministeri della Salute, al Ministero dell'Ambiente e agli Enti territoriali emettendo pareri e svolgendo attività di ricerca. Tra tali emergenze a livello nazionale si è conclusa l'attività di ricerca del progetto "Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto" (CCM 2013) che ha permesso di valutare l'esposizione ambientale attuale e il possibile impatto sulla salute delle emissioni industriali in aree della città di Taranto prossime allo stabilimento ILVA. Sono stati condotti studi di sorveglianza sanitaria, inclusi studi di biomonitoraggio (rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti), in siti a elevata criticità ambientale quali Brescia, le aree intorno al termovalorizzatore di Torino e i comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione della filiera idro-potabile da sostanze perfluoroalchiliche. Sono in corso accordi di collaborazione con la provincia di Trento per la valutazione dell'esposizione a prodotti fitosanitari, connessi alle attività agricole dell'area, e con la Regione Basilicata per le aree interessate dall'estrazione petrolifera. Sono state prodotte le Linee guida per proponenti e valutatori sulla Valutazione di Impatto Sanitario (VIS) come richieste dalla Legge 221 del 28/12/2015.

Il Dipartimento è stato coinvolto in valutazioni di rischio igienico-sanitario e indagini epidemiologiche relative ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare e nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell'aria indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale è proseguita l'attività tesa all'individuazione di situazioni di rischio per la salute umana e per l'ambiente determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici (es. nonilfenolo), e di virus umani in campioni ambientali.

Nel 2016 è proseguita l'attività del gruppo di lavoro interdipartimentale sui nanomateriali e del Gruppo di studio nazionale sull'inquinamento indoor. È proseguita altresì l'attività di supporto al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

I due LNR hanno svolto ampia attività sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico-scientifico ai Laboratori territoriali dell'SSN. I pareri emanati hanno richiesto sia attività sperimentali sia valutazioni di esposizione e sul rischio.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX per tatuaggi, giocattoli, cosmetici e prodotti merceologici.

Nel corso del 2016, come implementazione dello studio epidemiologico SENTIERI, è stata messa in opera l'attività di sorveglianza epidemiologica della popolazione residente in 45 SIN per le bonifiche (Azione Centrale-Progetto CCM 2015) che prevede in tutti i SIN lo studio della mortalità e dei ricoveri ospedalieri per causa specifica anche nel periodo 2006-2013, nonché dell'incidenza oncologica. Inoltre, sono state potenziate le attività di collaborazione internazionale nel settore della prevenzione delle patologie da amianto e più in generale dello studio epidemiologico di popolazioni residenti nei siti contaminati di Paesi a basso reddito.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione, SINIACA; e *National Database Administrator* per l'Italia dell'*Injury Database* europeo, EU-IDB) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico. Inoltre, è stato fornito supporto alle attività di

sorveglianza epidemiologica dei casi di violenza su persone vulnerabili e sono state avviate le attività di promozione della sicurezza stradale in età pediatrica (progetti CCM).

A seguito dell’emanazione delle Linee Guida nazionali su Water Safety Plans in Italia, in collaborazione con il Ministero della Salute, le stesse sono state implementate in vari contesti nazionali. Nel settore dei rischi sanitari associate alle acque sono state svolte anche attività in ambito internazionale quali la partecipazione alle attività della WHO nell’ambito del “Regulatory Network of Drinking Water Regulators, del Protocol for Water and Health” e alle attività in ambito europeo per le direttive su acque sotterranee, acque superficiali e acque destinate a consumo umano e per linee guida sul riutilizzo delle acque.

L’analisi del meccanismo d’azione ha sempre più un ruolo centrale nella valutazione del rischio. Nel Dipartimento i meccanismi fondamentali alla base dell’insorgenza di effetti avversi e patologie multifattoriali vengono studiati con modelli *in vitro*, *in vivo*, in silico e studi di popolazione. In particolare, sono stati analizzati gli effetti tossici e genotossici della esposizione prolungata a sostanze perfluoroalchiliche attraverso l’acqua potabile in sistemi murini; le caratteristiche tossiche e genotossiche del particolato aereo delle città di Taranto ed è stata completata la valutazione del potenziale cito/genotossico di nanomateriali. Sono stati studiati gli effetti di fattori ambientali su stabilità genomica, epigenetica e funzionalità mitocondriale (pazienti sovrappeso e obesi, RF 2013; coorte madre-bambino, progetto EU FP7 HEALS); è stato studiato il ruolo di poliformismi genetici in popolazioni esposte a PCB (CCM-Taranto) e PFAS (Regione Veneto); sono stati definiti nuovi meccanismi di regolazione di proteine coinvolte nell’insorgenza dell’instabilità cromosomica; sono stati sviluppati nuovi metodi di analisi di biomarcatori dello stress ossidativo e metodi *in vitro* e in silico per la valutazione della tossicità di sostanze.

Molti ricercatori del Dipartimento partecipano a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali e coordinano progetti internazionali e nazionali.

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

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Ambiente e traumi

L’attività primaria del Reparto consiste nello studio dei traumi in relazione agli ambienti di vita. Ciò comporta la descrizione e l’analisi delle tipologie di trauma, l’individuazione e la quantificazione dei loro fattori di rischio e dei determinanti, ai fini della definizione e della verifica di specifiche azioni di prevenzione. In questo ambito, il Reparto cura in particolare lo sviluppo di modelli previsionali e valutativi, sia di carattere statistico-matematico, sia in termini di simulazione.

Sono, inoltre, attribuite al Reparto le competenze relative all’attuazione dell’art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione, SINIACA), e allo svolgimento del compito di *National Database Administrator* per l’Italia dell’*Injury Database* europeo (IDB).

#### *Attività di ricerca*

In ambito europeo il Reparto Ambiente e Traumi è partner country nell’ambito del 3rd Health Programme, del progetto UE Bridge Health partecipando sia al Working Package WP-7 Injury Surveillance Platform, che alla rete di esperti del WP-8 Platform for population based Registries.

Questa attività, nel corso del 2016, si è svolta in stretto coordinamento con quelle del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/99) e della sua integrazione nel sistema europeo IDB in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza. Queste attività si sono svolte in stretto coordinamento con quelle dell'EU-IDB, detenuto dalla Commissione Europea, di cui il Reparto è *National Database Administrator* (NDA) per l'Italia.

Il Reparto partecipa come unità operativa a supporto del main partner (E.O. Ospedali Galliera di Genova) al progetto CCM "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP". In particolare ha fornito supporto alle attività di sorveglianza epidemiologica dei casi di violenza, a quelle di conduzione dei gruppi tecnici per l'armonizzazione dei protocolli di riconoscimento, accoglienza, presa in carico e accompagnamento dei pazienti, nonché svolge funzioni di supporto metodologico allo studio di follow-up sugli esiti e ha fornito supporto organizzativo alla formazione a distanza, nonché ha organizzato un evento formativo ECM denominato "Abuso e maltrattamento dell'infanzia e violenza su minore: metodi di riconoscimento, presa in carico e supporto", per il personale di pronto soccorso pediatrico.

Nel 2016 sono state avviate le attività del progetto CCM-Ministero della Salute: "Promozione della sicurezza in età pediatrica secondo la vulnerabilità agli incidenti: sperimentazione di un modello educativo nelle scuole d'infanzia e primarie, basato sulle evidenze del soccorso pediatrico SEPES (Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola)".

In attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale (PNSS) indirizzi generali e linee guida di attuazione il Reparto Ambiente e Traumi, con il supporto del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, ha proseguito nel 2016 le attività dell'Osservatorio nazionale permanente di sorveglianza sull'uso dei dispositivi di sicurezza (sistema ULISSE). Le attività del sistema ULISSE sono conformi alle raccomandazioni ONU in tema di azioni per il progresso nella sicurezza stradale e agli standard dei migliori sistemi di rilevazione campionaria presenti in Europa (es. Francia e Germania). La rilevazione nel 2016 effettuata su vasto campione territoriale di centri dislocati sul territorio nazionale (Torino, Aosta, Milano, Bolzano, Trento, Verona, Trieste, Genova, Firenze, Terni, Ancona, Roma, Napoli, L'Aquila, Isernia, Bari, Potenza, Reggio Calabria, Palermo, Cagliari) ha riguardato, con oltre 100 mila osservazioni effettuate sul campo, la rilevazione della prevalenza d'uso di dispositivi di sicurezza su veicolo. Contemporaneamente sono state svolte attività di ricerca su temi specifici quali lo studio della sonnolenza (in particolare quella da sindrome da apnea respiratoria) quale determinante d'incidente stradale, il controllo e la prevenzione, degli annegamenti, della violenza e delle esposizioni a intossicazioni o avvelenamenti.

Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici e stradali. Infine il personale di Reparto ha fornito supporto metodologico epidemiologico e biostatistico a gruppi di ricerca interni ed esterni all'ISS.

Punti di forza:

- multidisciplinarietà del gruppo di lavoro (competenze epidemiologiche, biostatistiche, informatiche, economiche, antropologiche, di comunicazione, mediche, biologiche).
- nutrito gruppo di lavoro per le attività di prevenzione, formazione, promozione della salute e comunicazione. Ampio livello di attività istituzionale, di formazione e promozione della salute.
- buon gruppo di lavoro per le attività di segreteria e gestione dei progetti, anche europei.

- esperienza del personale con formazione informatica per elaborazione dei dati e lo sviluppo di applicazioni.
- continuità nell'acquisizione di risorse da progetti di ricerca nazionali ed europei e buon inserimento in reti nazionali, regionali ed europee sul tema del controllo e della prevenzione degli incidenti e della violenza.

Criticità:

- mancanza di un finanziamento stabile per i sistemi di sorveglianza istituzionali (SINIACA e IDB).
- insufficiente numero personale con formazione bio-statistica per l'elaborazione e l'analisi dati e il supporto metodologico a gruppi di ricerca esterni.
- anzianità media elevata del personale ed eccessiva burocrazia che influisce negativamente sulla possibilità di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti) e nella gestione dei progetti. Difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo (sotto-inquadrati) e stabilizzazione del personale precario.
- mancanza di un regolamento organico sul conflitto d'interesse per accedere a finanziamenti privati da parte di fondazioni o associazioni di categoria assicurative.

## Reparto Antiparassitari

Il Reparto Antiparassitari 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;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego dei pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari tramite la dieta; esposizione dell'uomo ai fitofarmaci in aree a forte vocazione agricola;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- sviluppo, validazione e accreditamento di metodi di analisi multiresiduo applicabili ai residui di fitofarmaci in varie matrici.

### Attività di ricerca

L'attività di ricerca si esplica essenzialmente in:

- studio delle problematiche connesse alla messa in commercio dei prodotti fitosanitari e valutazione dell'esposizione della popolazione ai loro residui attraverso la dieta e l'esposizione ambientale.
- sviluppo e validazione di metodi di analisi per la determinazione dei residui di fitofarmaci in alimenti e nei vari comparti ambientali.

Tali attività vengono svolte dal Reparto anche in collaborazione con gli IZS.

### Attività istituzionale

In questo ambito sono inserite attività di tipo istituzionale che si esplicano in:

- analisi di revisione per i residui di antiparassitari;
- analisi di revisione di prodotti fitosanitari;
- supporto tecnico-scientifico ai laboratori pubblici coinvolti nel controllo ufficiale dei residui di fitofarmaci;
- partecipazione a tavoli tecnici, come esperti a supporto delle Autorità Competenti, per la stesura di linee guida di settore, per fornire il proprio parere tecnico in merito alle

autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari e nel processo di registrazione e ri-registrazione dei fitofarmaci;

- partecipazione a tavoli tecnici europei, in rappresentanza dell'Italia, per le attività regolatorie relative ai prodotti fitosanitari.

In attuazione al Regolamento (CE) n. 882/2004, nel marzo 2007 il Reparto Antiparassitari è stato nominato l'LNR per i residui di fitofarmaci nei seguenti settori:

- prodotti alimentari di origine animale e alimenti con un alto contenuto di grassi (LNR-AO);
- frutta e verdura, compresi alimenti con alto contenuto di acqua e acido (LNR-FV);
- metodiche monoresiduo (LNR-SRM).

In tale veste nel Reparto vengono svolte attività di:

- collaborazione con i relativi laboratori comunitari di riferimento;
- coordinamento delle attività dei Laboratori Ufficiali di analisi sul territorio italiano;
- organizzazione di Proficiency test per verificare i livelli prestazionali dei Laboratori Ufficiali di analisi in ambito residui di fitofarmaci;
- supporto alle Autorità Competenti in ambito nazionale per l'attuazione dei piani di controllo coordinati.

Il Reparto è accreditato dall'ente unico italiano di accreditamento ACCREDIA in conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 come richiesto dal Regolamento (CE) 882/2004 a tutti i Laboratori che effettuano attività di controllo dei residui di fitofarmaci.

Dal 2011 il Reparto in qualità di LNR, come richiesto dal citato Regolamento (CE) 882/2004, sono stati organizzati Proficiency Tests (PT) per la determinazione di residui di antiparassitari in varie matrici (succhi di frutta, di pomodoro, vino, olio) a cui sono stati invitati a partecipare i Laboratori del controllo ufficiale dei residui di fitofarmaci e a cui sono stati invitati a partecipare, per l'analisi di campioni di olio, anche laboratori privati e laboratori ufficiali europei.

È inoltre svolta attività consultiva a livello nazionale e internazionale su problematiche correlate agli antiparassitari (Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari –attualmente Comitato Tecnico Scientifico, sezione consultiva per i fitosanitari, Commissione Europea, OECD, CIPAC, COI, EFSA, CODEX ALIMENTARIUS).

Il Reparto ha in essere degli accordi di collaborazione con il Ministero della Salute per lo svolgimento di attività di valutazione di dossier tecnici ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti fitosanitari ai sensi dei Regolamenti (CE) 396/2005 e (CE) 1107/2009 e alla direttiva 2009/128/CE. Per l'espletamento di questi compiti valutativi il Reparto collabora con esperti di altri Reparti (per aspetti di tossicologia, ecotossicologia e destino ambientale) di questo Dipartimento, con esperti di altri Dipartimenti (per gli aspetti di classificazione ed esposizione degli operatori) e, relativamente ad aspetti legati all'efficacia con esperti esterni all'Istituto (questo tipo di expertise non è presente in ISS).

Punti di forza:

- competenza, professionalità e autonomia del personale del Reparto.
- notevole capacità didattica dedicata alla formazione di personale dell'SSN.
- notevolissima *expertise* in campo normativo per quanto attiene i prodotti fitosanitari, che consente al Reparto di rispondere efficacemente alle richieste di pareri tecnici provenienti da vari organismi istituzionali (Ministero della Salute, Regioni e PA, ASL, ecc.) e di essere di valido supporto tecnico per i Laboratori Ufficiali di analisi delle ARPA, APPA, IZS, AUSL.
- elevata esperienza relativa ai sistemi di qualità delle Buone Pratiche di Laboratorio e al sistema di accreditamento ai sensi della norma ISO/IEC 17025.



Criticità:

- dotazione strumentale estremamente limitata rispetto alla numerosità delle attività analitiche che ci vengono richieste, e piuttosto datata. Pur avendo nel corso degli ultimi anni avuto accesso a risorse economiche che hanno permesso un parziale adeguamento della strumentazione alle esigenze analitiche attuali, è doveroso segnalare la necessità di rafforzare la dotazione strumentale del Reparto per quanto riguarda la gas cromatografia accoppiata al spettrometria di massa con rivelatore triplo quadrupolare (GC/MS/MS).
- sostanziale carenza di personale dei livelli a fronte dei carichi di lavoro che gravano sul Reparto.
- sottoinquadramento di una collega, laureata in chimica.
- invecchiamento progressivo del Reparto (la media attuale è di circa 45-50 anni, la più giovane di 44 e il più anziano di 60 anni), e riduzione sistematica della forza-lavoro.
- carenza di tempo impiegabile per le attività di ricerca: la maggior parte del tempo è dedicato alle attività provenienti da richieste di attività istituzionali obbligatorie (analisi di revisione, mantenimento dell'accreditamento del Reparto ai sensi della norma ISO/IEC 17025, come richiesto dal Regolamento (CE) 882/2004 per gli LNR).
- carenza di fondi per svolgere le attività istituzionali (es. analisi di revisione, mantenimento degli LNR, manutenzione della attrezzature in qualità).

## Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione e l'individuazione di bioindicatori di esposizione;
- monitoraggio biologico della popolazione generale e di gruppi residenti in hot spot;
- accertamento dei Valori di Riferimento;
- programmi di stima degli effetti dell'ambiente inclusi stili di vita, dieta e uso di oggetti e prodotti di consumo sulla salute umana attraverso un approccio esposomico;
- sviluppo e validazione di metodologie analitiche avanzate per la definizione dell'esposizione dell'uomo a nanomateriali e specie chimiche dei metalli;
- individuazione delle fonti di esposizione umana attraverso studi di marcatura isotopica;
- studio di elementi chimici a maggiore impatto tossicologico (anche in forma nanoparticellare) in oggetti e prodotti di consumo.

### Attività di ricerca

Nel corso del 2016 il Reparto ha svolto attività di controllo e di ricerca nel campo degli elementi chimici attraverso l'espletamento di pratiche/pareri e il monitoraggio biologico di gruppi di popolazione.

Le attività relative alla misura e valutazione dell'esposizione a contaminanti inorganici sono state esplicitate in vari progetti cui il Reparto ha partecipato/partecipa:

- RInnovaReNano. Ricerca e innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza e adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso delle conoscenze (Regione Lazio, LR 13/2008) (coordinamento scientifico);
- HEALS. Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys (EU-FP7: FP7-ENV-2013, n. 603946) (Task: Metal profiles in biomonitoring campaigns);
- CROME. Cross-Mediterranean Environment and Health Network' (EU-LIFE+, LIFE12 ENV/GR/1040) (Task: biomonitoring campaign);

- SPoTT. Piano di sorveglianza sanitaria e di conoscenza della variazione dello stato di salute della popolazione residente relativo all’Impianto di termovalorizzazione dei rifiuti della Provincia di Torino (Progetto Provincia Torino);
- CCM-Taranto. Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto (Obiettivo 3: Impatto sul neuro-sviluppo cognitivo e comportamentale dell’esposizione ambientale a neurotossici nell’area di Taranto. Coordinamento scientifico);
- HBM4EU. European Human Biomonitoring Iniziative (programma H2020): coordinamento del network italiano.

Si è concluso l’aggiornamento tecnologico ed è in corso la formazione per acquisire competenze per la caratterizzazione di nanomateriali presenti in prodotti di largo consumo e in fluidi biologici. Il Reparto ha anche svolto attività ispettiva nell’ambito della Direttiva 93/42/CEE per la marcatura CE di dispositivi medici, ha eseguito controlli su richiesta della magistratura e/o dei NAS, ha effettuato determinazioni di elementi chimici su campioni biologici per fini diagnostici, fornito pareri, svolto attività di formazione.

Punti di forza:

- forte integrazione di ricerca di base (sviluppo metodologico), ricerca applicata (valutazione dell’esposizione, ecc.) e attività istituzionale (pre- e post-regolatoria).
- esperienza tecnica consolidata nel tempo e riconosciuta a livello nazionale e internazionale.
- attività svolte in regime di qualità e accreditamento (attendibilità dei dati prodotti).
- predisposizione del personale a confrontarsi positivamente con colleghi in ambito nazionale e internazionale.
- riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta nell’ambito del monitoraggio biologico degli elementi.
- collaborazioni all’interno del dipartimento e dell’ISS, così come con altri enti di ricerca nazionali e internazionali.

Criticità:

- numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro.
- assenza di supporto tecnico laboratoriale ai ricercatori, mancando il Reparto di personale tecnico.
- mancanza di fondi sufficienti *ad hoc* per il mantenimento del laboratorio in qualità/accreditamento.
- focalizzazione delle risorse su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute.
- eccessiva burocrazia interna che costringe i ricercatori ad espletare un eccesso di pratiche amministrative non sempre di loro pertinenza.
- difficoltà nell’espletamento delle procedure per gli ordinativi.
- assistenza molto limitata nel supportare l’iter amministrativo centralizzato dei progetti ottenuti e dei finanziamenti attratti, soprattutto in ambito internazionale.

Pubblicazioni scientifiche: 7 articoli su riviste internazionali + 10 riassunti negli atti di convegni.

Pratiche istituzionali non tariffate (controlli e/o pareri): 5

Pratiche istituzionali tariffate: 5

Pareri di biocompatibilità: 165

Missioni per ispezioni marchio CE: 21

## 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, della risposta allo stress replicativo e della 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 e proteine, con particolare riguardo alle modificazioni di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole;
- relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità;
- interventi in ambito regolatorio nazionale e internazionale per la valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche e nanomateriali e dell'utilizzo di metodi alternativi.

### *Attività di ricerca*

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi molecolari alla base dei processi di mantenimento della stabilità del genoma e di cancerogenesi, abbiamo definito due nuovi meccanismi di regolazione della endonucleasi MUS81, uno attivo in Mitosi e l'altro in risposta a stress replicativo, (progetto AIRC IG13398). Abbiamo identificato il ruolo di un'altra endonucleasi, GEN1, nell'insorgenza dell'instabilità cromosomica in cellule di anemia di Fanconi-P e descritto un nuovo ruolo dell'elicasi WRN (Progetto Telethon GGP12144; PRIN 2015). La dissezione genetica e molecolare di questi meccanismi potrà fornire indicazioni su nuovi biomarkers di esposizione. Abbiamo iniziato studi circa la risposta al danno al DNA e allo stress replicativo usando iPSC ed MSC cells, anche per definire le correlazioni tra di essi, la senescenza e i difetti di differenziamento. Infine, in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica dell'Università dell'Iowa (USA), stiamo continuando la caratterizzazione di nuovi inibitori farmacologici di proteine della ricombinazione al fine di un loro utilizzo in terapia anti-tumorale.

Allo scopo di definire nuovi metodi di analisi di biomarcatori dello stress ossidativo, in collaborazione con l'Università "Sapienza", è continuato lo studio sull'impiego della spettroscopia RAMAN per la identificazione di basi azotate ossidate nel pool dei nucleotidi trifosfato (in particolare 8-oxod/rGTP). È in corso l'applicazione della procedura, validata su campioni standard, al caso di campioni estratti da sistemi cellulari. È stato completato lo studio sull'effetto di agenti tossici su proteine della riparazione del danno ossidativo contenenti un cluster FeS.

Sono proseguite le attività nell'ambito del progetto FP7 HEALS su campioni di sangue di cordone ombelicale relativi alla coorte polacca Repro\_PL. Essendo gli stessi campioni destinati anche ad altre applicazioni di omica, è stato necessario mettere a punto una metodica di suddivisione senza scongelamento del campione. Successivamente si è proceduto all'estrazione e quantificazione del DNA di 148 campioni parte dei quali è stato inviato ad altri collaboratori nel progetto HEALS per la genotipizzazione dei polimorfismi, mentre il rimanente sarà impiegato per l'analisi del metiloma.

Nell'ambito delle attività sui nanomateriali è proseguito il coordinamento del progetto FP7 NANoREG e sono state ultimate le ricerche sulla valutazione del potenziale cito/genotossico di 4 differenti nanomateriali del repository del JRC/EC. I risultati ottenuti sono stati inseriti in un database sviluppato nel progetto e saranno utilizzati per una strategia di grouping dei nanomateriali nel progetto H2020 NanoReg2. In quest'ultimo progetto è prevista l'applicazione

di metodi *in silico* per la valutazione della tossicità dei nanomateriali sia per individuare gap conoscitivi, che saranno colmati da un'attività sperimentale mirata, sia per stabilire un approccio di Safe by Design nella validazione di nuovi nanomateriali. Sono inoltre proseguite le attività previste dal progetto RInnovaReNano finanziato dalla Regione Lazio per favorire la sinergia tra le realtà imprenditoriali regionali e l'ISS. In particolare sono stati organizzati due workshop per la diffusione degli obiettivi del progetto ed è iniziata la costruzione della piattaforma informativa che rappresenterà uno dei maggiori output del progetto. Tutti i progetti sopra menzionati sono stati svolti in stretta collaborazione con altri Dipartimenti/Centri dell'ISS.

Riguardo alle attività computazionali, sono stati sviluppati modelli di rete di contatto per la predizione dei 'siti rilevanti' per l'effetto allosterico; è stato costruito un modello di meccanica statistica su PET cerebrali per la predizione della conversione di pazienti affetti da 'mild cognitive impairment' in Alzheimer conclamato; è stato sviluppato un indice predittivo di transizioni di fase nel differenziamento cellulare; è stato stimato l'effetto modulante di fattori sociali sull'efficacia di farmaci antidepressivi; sono state valutate le stime di biodiversità basate su un ristretto numero di specie vegetali per la valutazione della qualità ambientale.

Sono stati sviluppati infine metodi *in silico* e strategie *in vitro/in silico*, per la valutazione della tossicità di sostanze, con particolare interesse all'attività genotossica e cancerogena. Riguardo ai modelli di mutagenesi è proseguita l'attività del progetto Ames (Q)SAR Collaborative Study volto a migliorare la loro affidabilità e applicabilità. Sono proseguiti gli studi meccanicistici volti allo sviluppo e all'implementazione di *Adverse Outcome Pathways* (AOP) e studi sulle strategie di saggi integrati per la predizione di endpoint tossicologici, attraverso la costruzione e l'utilizzo di banche dati chimico-relazionali. Si è concluso il primo anno dell'attività del progetto OC/EFSA/PRAS/2015/02 che riguarda lo sviluppo di un database sui pesticidi e che coinvolge anche il Reparto di Antiparassitari e il settore informatico dell'ISS. È iniziata l'attività di analisi e interpretazione dei dati metagenomici, nell'ambito del progetto INCATCH H2020.

Nell'ambito delle attività istituzionali finalizzate alla valutazione del rischio da esposizione ad inquinanti ambientali, i ricercatori del Reparto hanno partecipato a numerosi Gruppi di lavoro e Commissioni nazionali e internazionali (OECD, EFSA, ECHA-European Chemicals Agency, REACH, AIFA). Sono state prodotte 37 pubblicazioni su riviste internazionali, e i ricercatori del Reparto sono stati impegnati nell'organizzazione di numerosi convegni internazionali e nazionali e partecipato a Convegni anche con relazioni su invito. È stata svolta attività di formazione in collaborazione con scuole di Dottorato, e con l'Università per la preparazione di tesi di laurea sperimentali. Sono stati preparati 3 dossier (REACH) ed è stata fatta 1 ispezione.

Punti di forza:

- professionalità, autonomia e competenza multidisciplinare (fisica, biologia, chimica, statistica);
- riconoscimento a livello internazionale nell'area di competenza;
- buona capacità di attrarre risorse;
- capacità didattica nella formazione per tesi di laurea magistrali e dottorati;
- capacità didattica nella formazione in statistica di personale ISS e altri operatori dell'SSN;
- possibilità di integrare diversi approcci metodologici per lo studio dei meccanismi di azione della tossicità e cancerogenesi a livello molecolare, cellulare, *in vivo* e *in silico*.
- numerose collaborazioni intra-Dipartimentali e inter-Dipartimentali e con strutture di ricerca pubbliche e private.

Criticità:

- presenza di personale precario "anziano": ricercatori e primi ricercatori in Dipartimento, che hanno finanziamenti autonomi, sono responsabili di progetti e di WP e sono in attesa di stabilizzazione;

- difficoltà nel reclutare dottorandi e borsisti: problema che impedisce il reclutamento dei giovani e indebolisce le relazioni con l'Università;
- eccessivo coinvolgimento del personale del Reparto nella gestione amministrativa;
- mancanza di fondi per riparazione e aggiornamento parco strumenti;
- carenze strutturali (es. assenza o malfunzionamento di impianti di riscaldamento/condizionamento) in diversi locali occupati dal personale del Reparto.

Pubblicazioni internazionali: 37

Ispezioni: 1

Dossier REACH: 3

Pareri: 2

## **Reparto Chimica tossicologica**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione dell'esposizione umana a inquinanti organici di origine ambientale a elevata tossicità, principalmente inquinanti persistenti (quali "diossine", policlorobifenili (PCB), polibromodifenileteri (PBDE), pesticidi organoclorurati, sostanze perfluoroalchiliche (PFAS), e idrocarburi policiclici aromatici (IPA));
- rilevamento di biomarcatori di esposizione in matrici ambientali e biologiche nell'ambito di attività di ricerca e su richiesta di autorità sanitarie o ambientali territoriali;
- effettuazione di studi di biomonitoraggio umano, in particolare su gruppi di popolazione residente in aree a elevata criticità ambientale;
- studi di biomonitoraggio mirati a caratterizzare la correlazione tra carico corporeo di inquinanti e specifiche patologie ad eziologia multifattoriale;
- ricerca di correlazione tra esposizione esterna e dose interna;
- sviluppo di metodi di ultramicroanalisi;
- valutazioni e pareri nel settore della valutazione dell'esposizione e del rischio tossicologico associato.

### *Attività di ricerca*

Le attività del Reparto sono state centrate sulla valutazione dell'esposizione ambientale e umana a inquinanti organici di origine ambientale ad elevata tossicità e persistenza (principalmente diossine, PCB, pesticidi organoclorurati, PFAS e IPA). Tali attività hanno compreso studi condotti nell'ambito di Progetti di ricerca attivati su richiesta di autorità sanitarie sul territorio per valutare l'esposizione della popolazione in specifiche situazioni ambientali, e incluso l'analisi di matrici ambientali, alimentari, e biologiche.

La maggior parte delle attività condotte dal Reparto nel 2016 si è sostanziata in studi di biomonitoraggio umano condotti su gruppi di popolazione residenti in aree a elevata criticità ambientale (es. Taranto, Brescia, aree intorno al termovalorizzatore di Torino, Comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche, aree della Regione Basilicata, interessate dalla presenza di impianti industriali), e da studi di biomonitoraggio sulla correlazione tra carico corporeo di inquinanti e specifiche patologie (Progetto CCM su Taranto).

### *Attività istituzionale*

L'attività di tipo istituzionale si è sostanziata nell'effettuazione di analisi di inquinanti organici in matrici di varia tipologia su richiesta di autorità sanitarie o ambientali territoriali, nell'elaborazione di risposte a richieste di pareri e interrogazioni parlamentari, e nella partecipazione a diversi gruppi di lavoro.

Le attribuzioni istituzionali del Reparto includono le analisi di revisione di diossine e PCB in alimenti e mangimi, per svolgere le quali è necessario l'accreditamento ai sensi della Norma UNI/EN ISO17025. Per il mantenimento dell'accreditamento, e la verifica delle prestazioni analitiche dei metodi in uso, il Reparto ha partecipato a circuiti di intercalibrazione di settore.

Hanno fatto parte delle attività del Reparto lo sviluppo e la validazione di metodi di ultramicroanalisi per la determinazione di biomarcatori di esposizione.

Progetti di ricerca a cui ha partecipato il Reparto nell'anno considerato Monitoraggio di diossine e PCB nel latte materno di donne residenti nella città di Brescia (progetto finanziato dalla ASL di Brescia):

- accordo di collaborazione tra ISS e la Regione Veneto: “Supporto tecnico scientifico, analitico e consultivo per l'Analisi di rischio correlato alla contaminazione da PFAS di matrici ambientali e filiera idro-potabile” (Progetto finanziato dalla Regione Veneto);
- monitoraggio di diossine e PCB nel latte materno di donne residenti a Taranto e provincia (Progetto finanziato da ISPRA/ILVA di Taranto);
- European Human Biomonitoring Initiative, Horizon 2020 (Progetto finanziato da EC);
- piano di sorveglianza sanitaria e di conoscenza della variazione dello stato di salute della popolazione residente relativamente all'impianto di termovalorizzazione dei rifiuti della (Progetto finanziato dalla Provincia di Torino);
- progetto CCM 2013 “Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto” (Progetto finanziato dal Ministero della Salute);
- valutazione dell'esposizione a diossine e policlorobifenili di donne in età riproduttiva residenti in diverse aree della provincia di Potenza, tramite l'analisi di campioni di latte materno (Progetto finanziato dalla Regione Basilicata).

Punti di forza:

- forte integrazione tra attività di ricerca e attività istituzionale;
- competenze interdisciplinari del Personale;
- buone capacità di attrarre finanziamenti pubblici;
- ottima coesione tra i componenti del Reparto e notevole capacità di lavoro di squadra;
- riconoscimento a livello nazionale e internazionale delle capacità del Reparto nei settori di competenza.

Criticità:

- difficili condizioni ambientali (problemi ricorrenti di condizionamento nei laboratori e negli uffici);
- notevoli difficoltà a ottenere i materiali e i servizi necessari allo svolgimento delle attività sperimentali. Ritardi e discontinuità nel flusso degli acquisti, determinati da fattori estranei al controllo del Reparto, hanno comportato notevoli disagi per il personale, anche in considerazione della necessità di rispettare i tempi previsti dagli accordi di collaborazione in corso;
- mancata progressione in carriera del personale;
- personale insufficiente a fronteggiare la crescente richiesta di studi di biomonitoraggio;
- difficoltà a pubblicare lavori scientifici derivante da carenza di tempo dovuto al carico di attività di laboratorio.

Pubblicazioni ed elaborati tecnici prodotti nell'anno 2016:

- 5 lavori pubblicati su riviste internazionali;
- 7 Rapporti/Elaborati tecnici.

## Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi tesi a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e specifiche patologie, e a valutare tali associazioni sul piano dei nessi causali per contribuire alla messa a punto di misure preventive. In particolare il Reparto conduce ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei SIN attraverso il sistema permanente di sorveglianza epidemiologica denominato Progetto SENTIERI. Conduce inoltre approfondimenti specifici fra i quali gli studi sull'impatto sanitario dell'amianto e della fluoro-edenite. Questo insieme di attività viene svolto insieme al WHO Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites collocato nel Reparto.

Il Reparto insieme al *WHO Collaborating Centre for Environmental Health* coordina la rete delle istituzioni europee della COST Action "Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet)". Collabora inoltre con il *WHO European Centre for Environment and Health* di Bonn e con la IARC di Lione.

Svolge attività di consulenza per i Ministeri della Salute e dell'Ambiente, per le Autorità Sanitarie Regionali e Locali e per il Sistema Agenziale di Protezione dell'Ambiente.

Il Reparto svolge da anni attività di cooperazione allo sviluppo in materia di ambiente e salute e in particolare di prevenzione della patologia da amianto in diversi Paesi dell'America Latina. Recentemente ha avviato un'attività di collaborazione con il Centro per la Sanità Pubblica e le Riforme del Ministero della Salute dell'Azerbaijan (ISIM) finalizzato alla sorveglianza epidemiologica delle popolazioni residenti nei siti contaminati del Paese.

### Attività di ricerca

Nel corso del 2016, è stata avviata l'Azione Centrale-Progetto CCM 2015 "Un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica nei siti contaminati: implementazione dello studio epidemiologico SENTIERI". In questo quadro è stata messa in opera l'attività di sorveglianza epidemiologica della popolazione residente in 45 Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (i 44 del Progetto SENTIERI più Bussi sul Tirino, recentemente riconosciuto come SIN per la presenza di una grande discarica di rifiuti industriali realizzata illegalmente nel sottosuolo dell'area industriale). L'Azione Centrale prevede in tutti i SIN lo studio della mortalità e dei ricoveri ospedalieri per causa specifica nel periodo 2006-2013, e dell'incidenza oncologica, nei 22 SIN serviti da Registri Tumori accreditati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), nell'ambito di finestre temporali di lunghezza variabile, ma comprese nello stesso arco di anni degli studi di mortalità e ospedalizzazione.

È inoltre in corso un aggiornamento della valutazione delle evidenze scientifiche relative all'associazione fra specifiche esposizioni ambientali nei SIN e determinate patologie, e un affinamento della caratterizzazione ambientale dei SIN in studio.

In aggiunta sono state potenziate le attività di collaborazione internazionale nel settore della prevenzione delle patologie da amianto e più in generale dello studio epidemiologico di popolazioni residenti nei siti contaminati di Paesi a basso reddito.

### Attività istituzionale

Collaborazione con il *WHO European Centre for Environment and Health* di Bonn per la preparazione della VI Conferenza dei Ministri dell'Ambiente e della Salute dei Paesi della Regione Europea della WHO (prevista per il 2017) con particolare riferimento al tema "Waste and Health".

Supporto tecnico al Ministero della Salute per l'applicazione della Legge n.6 del 6/2/2014 "Terra dei Fuochi".

Punti di forza:

- qualificazione scientifica;

- riconoscimenti internazionali;
- presenza attiva su numerosi fronti d'avanzamento del tema Ambiente e Salute.

**Criticità:**

- invecchiamento del personale del Reparto in assenza di possibilità di inserire nuove figure professionali anche a fronte dell'aumento del lavoro;
- taglio dei fondi per partecipazioni a convegni e spese di pubblicazione (riviste Open Access e Rapporti ISTISAN).

## **Reparto Epidemiologia molecolare**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio del ruolo della risposta al danno al DNA nell'insorgenza di malattie cronicodegenerative;
- studi di genomica ambientale (identificazione di fattori di rischio genetici e ambientali nell'insorgenza di patologie e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione;
- identificazione e validazione di nuovi biomarcatori di esposizione/effetto/suscettibilità e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

### *Attività di ricerca*

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie, associando ricerca di base su modelli *in vitro* a studi di epidemiologia molecolare. All'interno di questa tematica nell'anno 2016 le principali ricerche condotte hanno avuto come oggetto:

- meccanismi di risposta al danno al DNA in diversi tipi cellulari incluse le CSC;
- regolazione della risposta al danno al DNA, metabolismo e autofagia in corso di differenziamento;
- identificazione di nuovi geni caretaker del genoma per sviluppare biomarcatori diagnostici;
- ruolo della funzionalità mitocondriale nelle malattie cronicodegenerative applicata al possibile sviluppo di nuovi strumenti terapeutici;
- contributo dei fattori genetici e ambientali nella risposta allo stress ossidativo in una popolazione gemellare;
- coinvolgimento della risposta al danno al DNA nell'infiammazione cronica di pazienti sovrappeso e obesi;
- analisi del potenziale genotossico del materiale particolato aereo disperso della città di Taranto.

Queste ricerche nel 2016 hanno prodotto 9 lavori scientifici originali, 3 rassegne ed 1 "commentary" su riviste internazionali peer-reviewed.

Inoltre, il Reparto ha continuato la sua attività di valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali ed effetti sulla salute a livello nazionale (pareri per il Ministero della Salute) ed europeo (partecipazione come esperti a working groups EFSA).

**Punti di forza:**

- forte integrazione di ricerca di base e applicata;
- riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta sui meccanismi di riparazione del danno al DNA e controllo della stabilità del genoma;



- numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie nazionali e internazionali;
- pubblicazioni su riviste internazionali peer-reviewed;
- formazione del personale mediante la partecipazione a Congressi nazionali e internazionali e a Master universitari (Master di II livello in “Nutrizione personalizzata: basi molecolari e genetiche”);
- elaborazione di progetti di ricerca su tematiche attuali, quali il microbiota e i meccanismi di riparazione nella modulazione del metabolismo, dell'infiammazione e del rischio di malattie neurodegenerative.

**Criticità:**

- difficoltà nell'ottenimento di fondi di ricerca;
- mancanza di personale tecnico;
- difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo e mancata stabilizzazione del personale precario;
- eccessiva burocrazia che influisce negativamente sulla possibilità di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti);
- presenza in Istituto di strutture e apparecchiature obsolete e bassa qualità dei servizi di base (qualità dell'acqua, assistenza strumentazione);
- assenza di *core facilities/service centers* appropriati al tipo di ricerca svolta.

## 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, i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili.

Il Reparto svolge sia attività di ricerca che attività istituzionale.

### *Attività istituzionale*

L'attività istituzionale nel 2016 è stata svolta nell'ambito di richieste del Ministero della Salute, del Ministero per lo Sviluppo Economico, dei NAS, della Magistratura, oltre che revisioni di analisi sui Materiali e oggetti a contatto con alimenti. I pareri emanati (96 atti protocollati) hanno richiesto sia attività sperimentali sia valutazioni di esposizione e sul rischio.

Il Reparto è sede dell'LNR sui Materiali in contatto con alimenti (LNR/MOCA, accreditamento ISO/IEC/17025 per Regolamento (CE) 882/2004) ed ha svolto attività di supporto ai Laboratori territoriali dell'SSN, e sede del Laboratorio di Prova per ON 0373.

È stata svolta attività di formazione come LNR/MOCA per il Personale dei Laboratori Territoriali dell'SSN (9 ore di docenza, 4 unità di Personale come docenti).

Sono state effettuate in totale 19 presentazioni/lezioni/seminari a Congressi/Università/Strutture Pubbliche Regionali sulle tematiche dei Materiali a Contatto con alimenti.

Il personale del Reparto ha partecipato a 24 riunioni (45 gg) per Gruppi di lavoro nazionali/internazionali (Ministero Salute, Ministero Sviluppo Economico, Commissione UE, Consiglio di Europa, EFSA, EURL-ISPRA).

Il Direttore di Reparto ha partecipato all'emissione di 31 pareri come Chair o Membro di Working Group nell'ambito delle attività in EFSA.

Due unità del Personale del Reparto hanno collaborato con ON per i quali sono stati emessi 59 pareri ed effettuate in totale 37 ispezioni.

#### *Attività di ricerca*

L'attività di ricerca, svolta per progetti di Ricerca nell'ambito di Convenzioni o come Linee di Reparto, è caratterizzata da studi sperimentali per l'approfondimento del comportamento migrazionale di materiali in contatto con l'uomo al fine di individuare rischi non considerati. Esempi: migrazione di formaldeide e melammina da stoviglie per l'infanzia ad alimenti per tutta la vita utile del MOCA, persistenza della presenza di ftalati pericolosi da giocattoli che possono essere portati alla bocca, migrazione di sostanze volatili da materiali di riciclo ad alimenti secchi, rilascio di migranti da materiali in contatto con fluidi biologici, nuovi sistemi di simulazione per l'individuazione di migranti volatili. Sono stati presentati in tali ambiti 6 poster a Convegni su materiali a contatto con alimenti e su altre tematiche analitiche, pubblicati negli atti stessi, 2 pubblicazioni su riviste indicizzate, tre Rapporti Istisan su applicazione delle buone pratiche di fabbricazione a materiali a contatto con alimenti e validazione dei metodi analitici.

#### *Punti di forza:*

- elevata professionalità, autonomia, competenza interdisciplinare, dedizione del Personale;
- solida esperienza in chimica analitica sia preparativa che strumentale;
- ottima finalizzazione dei dati sperimentali per formulazione di pareri su rischio e giudizi di conformità sul settore dei Materiali e oggetti a contatto con alimenti, su giocattoli, prodotti di puericoltura e per il consumatore;
- posizionamento come primo riferimento a livello nazionale e internazionale come expertise su materiali a contatto con alimenti;
- capacità di attrarre e gestire progetti con Associazioni Industriali e di elaborare Linee guida di Riferimento utili per l'SSN;
- capacità didattica per la formazione di operatori dell'SSN;
- esperienza su Sistemi di Gestione della Qualità.

#### *Criticità:*

- carenza di spazio per il personale con sovraffollamento e difficoltà quotidiane;
- carenza di spazio per le attrezzature e le strumentazioni con evidente sofferenza per l'attività quotidiana e lacune nei criteri di sicurezza sul lavoro;
- carenza di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere, tenendo in conto anche le attività di collaborazione con ON e CSC;
- difficoltà a pubblicare lavori internazionali derivante dalla carenza di tempo dovuto alla priorità che viene data alle continue richieste di attività istituzionali obbligatorie;
- scarsa considerazione del lavoro istituzionale nelle graduatorie concorsuali e comunque scarsa considerazione dell'impatto sulla popolazione dei pareri che vengono espressi rispetto all'impatto di un risultato sperimentale pubblicato;
- carenza di spazi per la conservazione dei campioni per i tempi legali richiesti dalla legge;
- necessità di stabilizzazione di personale precario (1 unità) esperto e collaborante alle attività istituzionali e di accreditamento dei metodi ISO/IEC717025 del Reparto;
- carico burocratico e amministrativo svolto dal personale tecnico del Reparto invece che dalle strutture amministrative deputate;
- carenza di fondi istituzionali per svolgere attività obbligatorie nella mission di Reparto (es. revisioni, LNR, pareri obbligatori, manutenzione della attrezzature in qualità ecc.).

## Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto svolge ricerche e controlli a carattere multidisciplinare inerenti gli aspetti di salute umana e i rischi sanitari associati alle acque e alla qualità di queste, in relazione all'origine delle risorse idriche, alle loro interazioni con le componenti ambientali e antropiche, agli usi e riusi delle acque e alle diverse vie di esposizione dirette e indirette correlate ad utilizzo umano; le attività si articolano in particolare nelle seguenti aree:

- sviluppo di normativa comunitaria e nazionale e linee guida;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici, assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- studio della sicurezza della filiera di produzione delle acque (*water safety plans*);
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari correlati al consumo delle acque e al loro uso in produzione primaria e alimentare, alle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti ad uso ricreativo;
- sicurezza dei processi e materiali in contatto con le acque;
- 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.

### *Attività istituzionale e di ricerca*

In ambito internazionale e CE le attività svolte hanno compreso la partecipazione, come rappresentanza tecnica ufficiale, alle attività della WHO nell'ambito del *Regulatory Network of Drinking Water Regulators*, del *Protocol for Water and Health* (WHO-UNECE), alle attività in ambito CE per le direttive su acque sotterranee, acque superficiali e acque destinate a consumo umano, in ambito ENDWARE (*European Network of Drinking Water Regulators*) e al CIS (CE) per la qualità delle acque sotterranee e per linee guida europee sul riutilizzo delle acque, assistenza tecnica CE-TAIEX (30 incontri nel corso dell'anno).

A livello nazionale il Reparto ha fornito costante qualificato supporto e collaborazione per Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Ministero dell'Ambiente e Tutela del Territorio e del Mare, e altri enti centrali e territoriali preposti alla protezione della salute umana, tutela dell'ambiente, e delle risorse idriche, su problematiche igienico-sanitarie riguardanti acque da destinare e destinate al consumo umano, interne, irrigue, ricreative e reflue, incluso il recepimento della dir 2013/51/Euratom sulla radioattività nella acque e Direttiva (UE) 1787/2015 che introduce sistemi di analisi di rischio nella filiera idro-potabile, e coordinando la Sottocommissione Metodi analitici per le acque (DM 21/3/1991). Il Reparto ha svolto inoltre interventi analitici in fase di emergenze idro-potabili e analisi di revisione su richiesta di autorità giudiziarie, autorità sanitarie centrali o periferiche, ARPA o gestori di servizi idrici.

L'attività ha compreso 92 pareri e 48 incontri; 5 attività ispettive per conformità alle BPL.

Il Reparto ha funzioni di responsabilità del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) del Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria attualmente DAMSA), accreditato UNI CEI EN ISO/IEC 17025 da ACCREDIA al N. 1033.

Il Reparto è impegnato in 14 progetti di ricerca inquadrati in accordi di collaborazione.

Punti di forza:

- Il Reparto consolida il ruolo di riferimento in materia di sicurezza delle acque da destinare e destinate a consumo umano e della filiera idro-potabile, per l'autorità sanitaria e ambientale centrale, le autorità sanitarie e ambientali regionali e territoriali, le autorità giudiziarie, gli enti territoriali, i sistemi di gestione idro-potabili e altri stakeholder; nello stesso ambito è interlocutore nazionale e coopera in ambito WHO e CE, su aspetti scientifici che presiedono ad atti normativi, su documenti di indirizzo e linee guida.

- Le consulenze elaborate dal Reparto sono in molti casi multidisciplinari (interagendo con altre expertise del dipartimento o altri dipartimenti, o avvalendosi di expertise esterne) e basate su valutazioni dello stato delle conoscenze (es. dati di qualità delle risorse idriche e idro-potabili sito-specifiche) di cui il Reparto dispone in forza delle attività condotte nel territorio nazionale, o su studi sperimentali e produzione di dati ad-hoc.
- Il Reparto è dotato di laboratori accreditati ISO UNI/EN 17025, con strumentazioni analitiche avanzate sia per parametri inorganici e speciazione (AAS, ICP-OES, ICP-MS) che organici (GC-MS/FID/ECD, IC, LC-API/MS-MS, LC-Q-TOF) ed emergenti e di risorse umane specializzate in chimica analitica e sistemi qualità che consentono di coordinare lo sviluppo e armonizzazione di criteri e metodi di controllo sulle acque a livello nazionale, e di intervenire su tematiche specifiche in ambito di ricerca, in controlli ufficiali e di valenza forense.
- L'attività di formazione del personale, la motivazione e il grado di collaborazione è molto buono.
- Le caratteristiche e l'autorevolezza del Reparto consentono, pur nell'attuale contesto di crisi, di mantenere un volume di finanziamenti adeguato al mantenimento e potenziamento della struttura.

**Criticità:**

- La produzione scientifica su riviste internazionali indicizzate, continua a non essere adeguata rispetto alla quantità e qualità delle risorse umane presenti e alla conoscenza prodotta: ciò, attribuibile all'elevato volume di attività istituzionale, e si sta affrontando anche con l'ingresso in Reparto di risorse umane (Dottorandi e Assegnisti di ricerca) per aumentare la divulgazione scientifica.
- Le incombenze amministrative assorbono significative risorse da parte del personale del Reparto a scapito di attività di ricerca e controllo; tale criticità potrebbe essere superata con il reperimento di risorse umane specializzate e/o con la semplificazione di alcune procedure a livello centrale.

## **Reparto Igiene dell'aria**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studi e ricerche sulle diverse problematiche connesse all'inquinamento dell'aria indoor e outdoor, con particolare attenzione agli inquinanti di interesse igienico-sanitario;
- valutazione dell'esposizione di popolazioni o gruppi sensibili di individui ad inquinamento dell'aria indoor e outdoor, in contesti urbani, industriali e rurali.

### *Attività di ricerca e istituzionale*

L'attività svolta dal Reparto nel 2016 è stata dedicata alle attività di ricerca, riferita ai Progetti oggetto di Accordi tra l'Istituto ed Enti e istituzioni nazionali e regionali, e ad attività istituzionale relativa a risposte ad interrogazioni parlamentari e pareri, su richiesta, a Ministeri, Regioni e altre Istituzioni sulle materie di competenza del Reparto. Nello specifico, l'attività di ricerca è indirizzata alla valutazione dell'esposizione di popolazioni o gruppi specifici di individui a contaminanti presenti nell'aria sia in ambienti outdoor sia indoor, in aree urbane e industriali, con una particolare attenzione ai microinquinanti di interesse igienico-sanitario, nonché alla problematica relativa all'esposizione a fibre di amianto

Nello specifico, durante l'anno, si è conclusa la verifica relativa all'ordinanza del TAR Lazio N. 06314/2013 disposta ai fini del controllo sulle attività della centrale Enel di Torvaldaliga Nord di Civitavecchia, con predisposizione della relazione conclusiva sui risultati del monitoraggio condotto presso l'impianto.

È stato inoltre portato a termine il progetto di ricerca afferente all'accordo di collaborazione con il Consorzio per l'Osservatorio Ambientale di Civitavecchia, relativo allo studio del contributo delle sorgenti di pressione sul territorio di Civitavecchia e comuni limitrofi, indagando nello specifico i microinquinanti di interesse igienico-sanitario, con consegna della relazione scientifica finale.

Ancora, si sono concluse le attività di ricerca del progetto CCM-Taranto, i cui risultati sono stati illustrati nel convegno tenutosi il 7 dicembre 2016 a Roma, e le attività del progetto CCM-Valutazione di Impatto Sanitario linee guida per proponenti e valutatori, coordinato dalla Regione Emilia Romagna, a cui il Reparto ha partecipato con una unità operativa. In relazione a questa ultima tematica, il Reparto ha prodotto le Linee guida sulla VIS come richieste dalla Legge 221 del 28/12/2015, di prossima pubblicazione tramite un rapporto Istisan dedicato.

Il Reparto partecipa inoltre a diverse attività di ricerca e controllo sulla tematica amianto; partecipa a tavoli tecnici indetti dal Ministero dell'Ambiente riguardanti le attività di monitoraggio della popolazione durante le fasi di bonifica di SIN e dal Ministero della Salute riguardanti varie richieste e criticità relative ad amianto. Inoltre, il Reparto con suoi ricercatori partecipa al Gruppo di Lavoro "Terre e Rocce da Scavo metodo analitico" istituito dal Ministero della Salute. È inoltre in atto una collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Ambientale e con l'ASL di Lagonegro e la Regione Basilicata per avviare un accordo attuativo che rientri nel più generale accordo quadro fra ISS e la stessa Regione. È stato costituito dal Ministero della Salute il gruppo di lavoro "biofibre" in cui si è definito e ultimato il primo protocollo con atlante fotografico con lo scopo di standardizzare le metodiche analitiche per la determinazione di amianto nei liquidi e tessuti biologici. Inoltre il sotto-gruppo di lavoro "idrofibre" ha definito e ultimato il primo protocollo analitico per determinare la concentrazione di fibre di amianto nelle acque potabili.

Il Reparto partecipa e coordina il Gruppo Nazionale Indoor istituito presso l'ISS nel 2010. A tale tematica afferiscono gli accordi di collaborazione con il Poligrafico dello Stato e con la Camera dei Deputati. Ed è anche Coordinatore del gruppo di lavoro salute ambiente SNPA "Sviluppo di elementi metodologici per la valutazione dell'esposizione all'inquinamento multisorgente dell'aria *indoor* con particolare riferimento alla popolazione residente in prossimità d'impianti industriali."

Inoltre, il Reparto partecipa al gruppo di esperti del Ministero della Salute sui rischi riferibili alle tematiche Ambiente e Salute in sede istruttoria per il rilascio delle Autorizzazioni Integrate Ambientali (AIA), al Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio; al Gruppo di Lavoro Accordo di programma per l'adozione coordinata e congiunta di misure di risanamento della qualità dell'aria del Bacino Padano, istituito dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio; al Gruppo di Lavoro del Coordinamento ex art. 20 del DL.vo 155/2010 volto al recepimento della direttiva 2015/2193/CE sui medi impianti di combustione, istituito dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio; alla Commissione Ministeriale istituita dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, art. 298 comma 2-ter DL.vo 152/2006 integrazione e aggiornamento allegato X Disciplina Combustibili, alla parte quinta; al Gruppo di Lavoro Ministeriale istituito dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, per la predisposizione di un decreto ministeriale in materia di certificazione ambientale dei generatori di calore; al Tavolo di Coordinamento per l'uniforme applicazione sul territorio nazionale del DL.vo 105/2015.

A novembre 2016, presso l'Istituto, il Reparto ha iniziato le attività riferite alla stazione ISS di monitoraggio della qualità dell'aria, quale stazione appartenente alla Rete Nazionale delle Stazioni Speciali di Misurazione della Qualità dell'Aria. Questa attività ha richiesto anche la partecipazione a riunioni di coordinamento tra le istituzioni partecipanti alla rete.

L'impegno istituzionale relativo a fornire pareri per Ministeri, Enti territoriali (Comuni e Regioni), nonché supporto all'autorità giudiziaria ha riguardato un totale di 164 pratiche, con l'espressione di 78 pareri e risposta ad 8 interrogazioni parlamentari.

Nel 2016 si sono avviate le attività per perfezionare accordi di collaborazione con la provincia di Trento per la valutazione dell'esposizione a prodotti fitosanitari, connessi alle attività agricole dell'area, e con la Regione Basilicata per le aree interessate dall'estrazione petrolifera. Sono in via di perfezionamento gli Accordi di Collaborazione Scientifica con il Comune di Avellino per la stesura del "Progetto Esecutivo per la bonifica superficiale dell'ex stabilimento Isochimica" e con il Laboratorio di Igiene Industriale Centro Regionale Amianto presso la ASL Viterbo di Civita Castellana (VT) insieme al Laboratorio Polveri e Fibre dell'Inail presso Monte Porzio Catone (RM) per la realizzazione di un "Circuito di confronto inter-laboratorio per la misura dell'amianto e della silice in DRX e FTIR".

Durante il 2016 sono state prodotte 14 pubblicazioni e il personale del Reparto ha partecipato, in qualità di docenti, a corsi di formazione e relazioni a congressi. Inoltre, sono state prodotte numerose relazioni relative alla rendicontazione scientifica dei progetti cui il Reparto partecipa, tra cui la relazione finale del Progetto Amianto per le attività della UO di Reparto. Alcune delle attività sopra descritte hanno prodotto lavori attualmente in via di pubblicazione.

Punti di forza:

- consolidata esperienza nel settore di competenza per tutte le attività ad esso connesse svolto da personale con comprovata formazione.
- capacità nel rispondere alle tematiche di settore in contesti e situazioni anche molto diversi.
- collaborazione e interazione con altri gruppi per affrontare la tematica ambiente-salute nel suo complesso.

Criticità:

- risorse umane ed economiche limitate, che negli anni si sono continuamente ridotte.
- procedure amministrative estremamente lunghe e laboriose che spesso non consentono di rispondere con tempestività ed efficacia alle attività istituzionali e di ricerca a cui è chiamato a rispondere il Reparto.

## **Reparto Meccanismi di tossicità**

Il Reparto svolge attività di comprensione dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione nell'organismo e dei meccanismi attraverso i quali si manifestano effetti tossici a breve e lungo termine, che rivestono un ruolo cruciale nella valutazione quantitativa del rischio per la salute in seguito ad esposizione a sostanze chimiche.

L'approfondimento delle conoscenze nel settore avviene in gran parte attraverso l'utilizzo di modelli sperimentali cellulari e molecolari, preferiti dal punto di vista etico, per la sostanziale riduzione della sperimentazione su animali da laboratorio. L'approccio integrato delle conoscenze del profilo tossicologico delle sostanze chimiche permette anche la previsione di possibili interazioni in seguito ad esposizioni multiple, e la identificazione di biomarcatori precoci di esposizione, di effetto e di suscettibilità. Queste indicazioni contribuiscono alla individuazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale, attraverso i quali disegnare e attuare piani di prevenzione adeguati alla protezione della salute umana.

Il Reparto ha svolto attività equamente distribuite tra attività di ricerca e istituzionale.

### *Attività di ricerca*

Le attività del Reparto sono state finalizzate alla valutazione quantitativa del rischio per la salute associata ad esposizioni a contaminanti ambientali e alimentari (es: cianotossine,

pesticidi, prodotti industriali, nanoparticelle) e/o presenti in prodotti di consumo (cosmetici, giocattoli, medical devices) attraverso valutazioni tossicologiche di tipo documentale per ISS, Ministero della Salute, Commissione Europea (SCHEER-DG-Santè, EFSA, JRC-EURL-ECVAM) e altri organismi internazionali (es. OECD; WHO). Il Reparto ha collaborato inoltre con altri Dipartimenti/Centri per valutazione tossicologica di biocidi e presidi medico-chirurgici e valutazioni per autorizzazioni alla sperimentazione animale. Le attività sperimentali sono state indirizzate alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale, allo scopo di valutarne l'accettabilità a livello regolatorio (in connessione con JRC-ECVAM; Progetto EU 'Parere'); in collaborazione con un gruppo tedesco i dati di biocinetica *in vitro* prodotti nel Reparto sono stati utilizzati in modello PBPK. È continuata l'attività di identificazione del metabolismo umano di microcistine; è stata studiata l'interazione gene-ambiente tra polimorfismi di GST (biomarcatori di suscettibilità) ed esposizione a PCB nell'insorgenza della endometriosi in donne di Taranto (progetto CCM2013); sono continuate le attività legate alla identificazione di biomarcatori per esposizione a PFAS nella popolazione della Regione Veneto nell'ambito di un accordo di collaborazione. Sono state inoltre condotte prove di citotossicità *in vitro* per sostanze in forma nanoparticellare e saggi atti a determinare il passaggio di NP di SiO<sub>2</sub> e TiO<sub>2</sub> attraverso un modello *in vitro* di barriera intestinale. È stato finalizzato il Report finale di un progetto EFSA, focalizzato su elaborazione di un data base relativo alla presenza nella dieta (inclusi gli integratori alimentari) delle cianotossine come contaminanti e ai loro effetti sulla salute. È iniziato il progetto EFSA (2017-2020) 'Modelling human variability in toxicokinetic and toxicodynamic processes using Bayesian meta-analysis, physiologically-based modelling and *in vitro* systems'.

L'attività di ricerca si è tradotta in:

- 9 pubblicazioni su riviste internazionali peer-reviewed e indicizzate;
- 2 pubblicazioni su riviste italiane non indicizzate;
- 3 Rapporti tecnici (di cui 1 pubblicato su EFSA Supporting Publication);
- 8 abstract per comunicazioni a convegni.

#### Attività istituzionale

L'attività istituzionale ha riguardato:

- 32 risposte a richieste di pareri e interrogazioni parlamentari;
- 5 ispezioni BPL;
- in ambito antiparassitari: 53 valutazioni tossicologiche di principi attivi, prodotti fitosanitari o coadiuvanti per la CCPF del Ministero della Salute;
- valutazione di competenza di 28 Allegati III per l'autorizzazione di prodotti fitosanitari;
- redazione e valutazione di dossier (sezione mammalian toxicology) in ambito Europeo per 1 sostanza attiva (Italia RMS);
- in ambito biocidi: valutazione di competenza di 9 prodotti biocidi e follow-up di valutazioni di 4 sostanze attive;
- 17 riunioni (per complessivi 32 gg) a Commissioni tecnico-scientifiche e gruppi di lavoro nazionali/internazionali (ISS, Ministero Salute, Commissione EU, OECD, EFSA, WHO);
- 6 'opinion' per SCHEER DG SANTE (indicate solo se Chair, Rapporteur o membro del WG).

L'attività di formazione ha riguardato:

- 42 ore di lezione su problematiche tossicologiche (Università, Master e corsi istituzionali);
- 6 relazioni su invito a workshop/convegni;
- partecipazione all'organizzazione di 2 convegni (membri Segreteria Scientifica o Chair).

**Punti di forza:**

- forte integrazione di ricerca di base e applicata e di attività istituzionale;
- riconoscimento a livello nazionale/internazionale della attività in ambito tossicologico, in particolare delle competenze di tossicocinetica/metabolismo di sostanze anche in forma nanoparticellare e di strategie alternative alla sperimentazione animale (uniche in ISS), nonché della valutazione di rischio;
- attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità);
- numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie e governative nazionali e internazionali.

**Criticità:**

- numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere;
- mancata stabilizzazione del personale precario e difficoltà di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti) per scarsità di fondi;
- eccessiva burocrazia e pratiche amministrative poco snelle e spesso ripetitive;
- scarsa collaborazione tra reparti che se presente è spesso mediata da rapporti personali;
- assistenza limitata nella ricerca di fonte di finanziamenti e supporto delle proposte inviate;
- scarsa programmazione per reclutamento del personale vs carichi di lavoro vs produttività;
- presenza di strutture e apparecchiature obsolete.

## **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 destinate al consumo umano, acque per impianti ad uso ricreativo e per il wellness e acque reflue anche in relazione al loro riutilizzo e ai prodotti derivati;
- analisi di controllo e valutazione della qualità e sicurezza microbiologica e virale di pigmenti per tatuaggi, giocattoli, cosmetici e prodotti merceologici, anche per segnalazioni RAPEX e attività doganali;
- studio e valutazione del rischio di esposizione a bioaerosol prodotti in ambienti indoor;
- studi sulla presenza di microrganismi autoctoni e alloctoni e virus con particolari caratteristiche di diffusione e prevalenza nell'ambiente, e patologie associate;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici anche alternativi, e loro periodico aggiornamento, per la determinazione di parametri microbiologici e virali per le matrici ambientali;
- isolamento su colture cellulari e caratterizzazione molecolare di virus umani da campioni ambientali.

Le attività del Reparto sono finalizzate alla valutazione del rischio per la salute associato all'acqua (destinate al consumo umano, reflue, superficiali, di piscina, ad uso ricreativo e terapeutico), ad ambienti indoor, a diverse matrici ambientali (biofilm, fanghi, sedimenti), nonché a prodotti di consumo (giocattoli, inchiostri per tatuaggi, articoli contenenti liquidi e gel, cosmetici), attraverso lo svolgimento di attività sperimentali e di valutazioni di tipo documentale per Ministero della Salute, magistratura, NAS, ASL, Regioni e Agenzie per le Dogane e Monopoli.

Inoltre, tutto il personale del Reparto ha svolto attività didattica e di formazione passiva.



*Attività di ricerca*

- “Global Water Pathogen Project” in collaborazione con UNESCO; <http://www.waterpathogens.org/> 2014-2017, finanziato da Midland Research Institute on Value Chain Creation e Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF).
- “PREDEMICS” (Preparedness, Prediction and Prevention of Emerging Zoonotic Viruses with Pandemic Potential using Multidisciplinary Approaches). 7th Framework Programme (FP7/2007-2013), Caratterizzazione molecolare dell’epatite E in campioni di reflui urbani in Italia in collaborazione con il Partner ISS (partner 16): Dip. SPVSA Zoonosi virali.
- “AquaVIR” (Portable Automated Analyzer for Viruses in Water) on nanotechnology-based sensors for the environmental monitoring of enteric viruses. 7th Framework Program (FP7-NMP-2013-SMALL-7). In collaborazione con il Laboratorio di Virologia ambientale, dell’Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.
- Progetto di ricerca corrente 2014. IZS SI 06/14. “Sicurezza alimentare: ricerca di virus enterici in alimenti di origine animale e vegetale”.
- Contratto di prestazione di servizio tra Biosensing srl e ISS “Elaborazione di un protocollo di analisi per la determinazione di *Escherichia coli* nelle acque attraverso un biosensore ottico (Colisens)”.
- Progetto “Valutazione della sterilità di inchiostri per tatuaggi in confezioni sigillate, ai sensi della Risoluzione Europea ResAP2008(1)”. ProgrammaCCM2015– Area Azioni Centrali.

L’attività di ricerca si è tradotta in pubblicazioni su riviste internazionali, nazionali e presentazioni a congresso:

- 6 pubblicazioni internazionali su riviste con IF.
- 1 capitolo di libro (Global Water Pathogen Project).
- 1 Rapporti ISTISAN 16/12 “Elementi di analisi del rischio correlati all’utilizzo e riutilizzo di acque in produzione primaria e alimentare”.
- 10 comunicazioni a Congressi nazionali.
- 3 comunicazioni a Congressi internazionali.

*Attività istituzionale*

Personale del Reparto partecipa alle attività di:

- *European Microbiology Expert Group* (EMG), gruppo tecnico della Commissione Europea, organizzato presso il JRC di Ispra, con l’obiettivo di fornire supporto tecnico-scientifico sugli aspetti microbiologici e virologici delle acque.
- Partecipazione a riunioni presso la Sezione III del Consiglio Superiore di Sanità.
- Gruppo di Studio/Lavoro sull’inquinamento indoor dell’ISS.
- Coordinamento. Gruppo di lavoro sui Metodi microbiologici e virologici per le acque destinate al consumo umano della Sottocommissione del Comitato permanente di Studio sulle Acque del Ministero della Salute (ex art. 9 DM 26 marzo 1991).
- Coordinamento. Gruppo di lavoro sui Metodi microbiologici e virologici per l’inquinamento indoor nell’ambito del GdL.
- Segreteria Organizzativa del Gruppo di Studio/Lavoro sull’inquinamento indoor dell’ISS.
- Coordinamento. Gruppo di Esperti *ad hoc* “Impianti natatori” sull’inquinamento indoor dell’ISS.
- Gruppo di Esperti *ad hoc* “Ambienti Sanitari” sull’inquinamento indoor dell’ISS.
- Partecipazione al Progetto “Asma e Allergie: la cassetta degli attrezzi” in collaborazione con ASL Roma 2 e ALAMA Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche.

- Task force interdipartimentale dell’ISS creata in risposta alla richiesta della Regione Campania sulla “Presenza di virus dell’epatite A e norovirus in molluschi bivalvi prodotti nei Comuni di Bacoli e Pozzuoli (NA).
- Direzione, Segreteria Scientifica e docenze al Corso: “Strutture ad uso natatorio, ricreativo e per il benessere: rischi igienico-sanitari e aspetti gestionali”, Roma, 13-14 ottobre 2016.
- Report finale sulla Indagine sull’epidemia di Epatite A. Campania, 2015, redatto dal gruppo di lavoro dell’ISS, nominato con lettera PRE-L-361/15 del 12 maggio 2015.

Il Reparto ha elaborato 29 tra pareri e revisioni di analisi per Ministero della Salute, NAS, Agenzie per le Dogane e Monopoli, Regioni.

Punti di forza:

- Committitura tra ricerca di base e applicata;
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale delle attività di ricerca in microbiologia e in virologia ambientale;
- Riferimento a livello nazionale per l’elaborazione di metodi microbiologici e virologici per l’analisi di diverse matrici ambientali (acqua destinata al consumo umano, acqua ad uso ricreativo, acque reflue, fanghi e sedimenti, cosmetici);
- Valutazione, interpretazione e gestione di risultati analitici microbiologici e virologici relativi a articoli merceologici non regolamentati né da normative né da norme (ISO/EN/UNI);
- Attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità);
- Collaborazioni con strutture di ricerca universitarie nazionali e internazionali.

Criticità:

- Numero limitato di unità di personale in rapporto al carico di lavoro da svolgere;
- Spazio limitato a fronte delle attività analitiche da svolgere, considerando che in alcuni spazi devono convivere aree-studio e aree-laboratorio ed essere svolte attività di analisi incompatibili per spazio;
- Necessità di convogliare l’attività di ricerca di più ricercatori su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute per migliorare la produttività scientifica e la probabilità di successo di richieste di finanziamenti.

## **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, eco-tossicologici, 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 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 e 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.
- Ittiocoltura.
- Implementazione Direttiva 2000/60/CE: Attività pre-normativa, Attività Europea.
- Metodi biologici.
- Informatizzazione di archivi di dati e formazione.

Il Reparto ha svolto sia attività di ricerca che attività istituzionale prevista dalla 'mission' affidata al Reparto. Implementazione della Direttiva 2000/60/CE; Salute degli ecosistemi acquatici e salute umana; Microbiologia delle acque e patogeni emergenti; Attività connesse alle Emergenze ambientali e al cambiamento ambientale globale; Informatizzazione di archivi di dati; Alghe e alghe tossiche; Didattica e formazione.

Il Reparto risulta costituito da 21 unità: 2 primi ricercatori, 1 tecnologo, 6 ricercatori 7 CTER, 1 ricercatore Co.Co.Co., 1 borsista, 2 dottorandi, 1 tesista.

Il Reparto è accreditato Prove biologiche, ecotossicologiche e campionamento di matrici ambientali Accreditate ISO 17025.

#### *Attività di ricerca*

L'attività di ricerca che è stata portata avanti dal Reparto ha riguardato le tematiche dei progetti attualmente in corso quali la valutazione, gestione e risanamento del rischio ambientale e sanitario associato alla presenza di agenti biologici (batteri, virus, cianobatteri, alghe, diatomee, macro invertebrati, macrofite e pesci); valutazione ecotossicologica degli ecosistemi acquatici; valutazione delle acque industriali e irrigue per la prevenzione degli effetti sulla salute umana.

L'attività di ricerca si è focalizzata sulla comprensione dei rapporti tra la salute e il cambiamento ambientale globale, come ad esempio i cambiamenti climatici, la perdita di biodiversità, lo sviluppo urbano e suburbano e i servizi ecosistemici. In questo contesto il Reparto ha consolidato le reti a diverse scale (intra/inter Dipartimentale; Enti di Ricerca, Università Ministero della Salute, Regioni Enti locali, Organizzazioni nazionali e internazionali WHO e Centro Mediterraneo Cambiamenti Climatici), che si è concretizzato con: la partecipazione e vincita di un GA HORIZON 2020 BlueHealth Linking Up Environment, Health and Climate for Inter-sector Health Promotion and Disease Prevention in a Rapidly Changing Environment (2016- 2020) e altri progetti; e alla presentazione di altri progetti europei come coordinatore alcuni ancora in valutazione mentre altri non selezionati:

- Progetti 10 in essere; HORIZON 2020 Call:H2020-PHC\_2015\_two stage Topic: PHC-04\_2015 Action: RIA BlueHealth Linking Up Environment, Health and Climate for Inter-sector Health Promotion and Disease Prevention in a Rapidly Changing Environment (2016- 2020). Project G.A. n°666773-2 54 months Start from 01/2016 Total cost 6 million of euros. HORIZON 2020 Water 2015 two stage. Innovation action; Proposal number: 689341-2; INTCATCH Development and application of Novel, Integrated Tools for monitoring and managing Catchments Water-1b-2015. 44months Total cost 7 million euros start to June 2016. CyanoCOST Cyanobacterial blooms and toxins in water resources: Occurrence, impacts and management" COST Action ES1105. <http://cyanocost.com/>. 5 Ministero della Salute; 1 MIUR; 1 CAM.

- Progetti presentati come coordinamento e non passati 7 (Life plus, GPJ water, BLUE drop, Azione Centrale CCM\_Ministero Salute, Interreg Italia-Malta).
- Progetti in valutazione 4 (COST ACTION Climatic change and Public Health, ARPAB, POLAR,COPERNICUS PROJECT PROPOSAL DALÌ BLUE A DemonstrAtor of C3S cLIimate data store for BLUE growth).
- Brevetti: 1 Domanda italiana di brevetto per invenzione dal titolo “Sistema rapido per l’identificazione delle specie diatomiche SISDi” rif. 153 CIG Z8A1B25409. (Brevetto Diatomee-Ns. rif. 944/INV.IT).
- Pubblicazioni: 12 articoli su riviste internazionali con I.F.; 2 Linee Guida; 3 capitoli di volumi inter; 1 Report internazionale; 9 report nazionali;7 articoli nazionali; 6 abstract nazionali e internazionali, 2 tesi di dottorato.
- Organizzazione corsi e convegni: un corso FAD (Formazione a Distanza) “Aspetti di microbiologia di base legati all’ambiente alla produzione dei DM: dalla teoria alla pratica” 1 Convegno nazionale sulle “acque utilizzate nell’industria”.
- Partecipazione attiva in qualità di docenti/relatori a corsi/convegni/seminari.
- Partecipazione passiva a corsi/convegni/seminari.
- Partecipazione a Commissioni/gruppi di lavoro nazionali e internazionali/esperti: 34 nel 2016 e 33 ancora in essere.
- Pareri: 52. Fascicoli Tecnici Valutati per conto di ON0373 n. 17. Ispezioni: GMP convenzione ISS-AIFA 11, Dispositivi Medici ON0373 n. 21, BPL n. 6.

#### *Attività istituzionale*

L’attività istituzionale ha riguardato principalmente:

- pratiche/pareri/commissioni;
- attività tecnica prenormativa a supporto del MATMM per WFD 2000/20/CE;
- partecipazione a WG nazionali (Osservatorio Nazionale Biodiversità, BPL ecc.), ed europei (WG Ecological status ECOSTAT WFD 2000/60/CE, WG X-GIG Large Rivers). In materia di cambiamenti ambientali globali e salute, partecipando ai WGs: WHO European Region Working Group on Health in Climate Change (HIC) of the European Environment and health task force (EHTF) e WHO-Working group WHO European Region Prevention, preparedness and response to reduce or avoid health effects of flood events e a incontri tecnici scientifici nazionali.

Tra i punti di forza del Reparto si può riportare l’integrazione tra ricerca applicata e attività istituzionale. La valutazione di rischio e di impatto ambientale relativa alla presenza di patogeni di nuova insorgenza anche dovuti ai cambiamenti ambientali globali. Il Network di collaborazioni interne al dipartimento e con altri dipartimenti/centri/servizi dell’ISS; collaborazioni nazionali collaborazioni con istituzioni internazionali (WHO, CMCC, DG Ambiente, Joint Research Center, ecc.) e centri di ricerca internazionali (Università, Enti di Ricerca) e la capacità di progettazione a scala nazionale e internazionale grazie anche ai network consolidati.

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

Le attività del Reparto sono incentrate sullo studio dei fattori di rischio sanitario chimico e microbiologico presenti negli ambienti acquatici, in particolare mare e laghi, comprese le acque di balneazione, e nella valutazione del rischio ambientale di pesticidi e biocidi (ecotossicologia e destino ambientale).

*Attività di ricerca*

Nell'area delle indagini volte ad accertare il possibile ruolo delle cianotossine nell'insorgenza della SLA, sono proseguite le attività di ricerca sperimentale sulla possibilità di esposizione interna. I primi studi avevano mostrato la capacità della specie di cianobatteri indagata di crescere e produrre ancora tossine in condizioni che mimano quelle dell'intestino umano. Gli esperimenti di sopravvivenza nelle stesse condizioni sono stati ripetuti su altre specie di cianobatteri e con altre condizioni di crescita. Alcuni dei ceppi testati hanno mostrato le stesse capacità di sopravvivenza; le analisi delle tossine sono in corso di elaborazione.

In collaborazione con l'Università di Catania, è stato avviato un progetto di studio dei bacini idrici superficiali siciliani affetti da fioriture algali tossiche per la valutazione del rischio ambientale e delle popolazioni residenti.

Nell'ambito del progetto finanziato dal Ministero della Salute "Piano nazionale di monitoraggio dei contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei siti di interesse nazionale" è stata redatta la relazione finale del progetto, in riferimento alla contaminazione da nonilfenolo di molluschi, latte ovi-caprino, uova. IL NF è stato ritrovato in gran parte dei campioni a concentrazioni corrispondenti a circa il 25-30% della TDI. Sono state avviate indagini che mostrano in via preliminare la presenza di nonilfenolo in gran parte dei campioni di sangue e liquido cefalorachidiano analizzati, nell'ambito di una collaborazione con il Policlinico Umberto I di Roma.

Il Reparto ha inoltre collaborato all'elaborazione delle seguenti proposte di ricerca, in corso di valutazione:

- Management of *Ostreopsis* environmental and health risks at temperate latitudes. Proposta per una Cost action.
- A case control study on interaction between genetic and environmental factors in the sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ricerca finalizzata, in collaborazione con il Reparto "Meccanismi di tossicità", presentato dalla Regione Emilia-Romagna.

In relazione al rischio d'infezioni da protozoi trasmessi con le acque sono state avviate in via preliminare:

- Risk assesment e rapporto fra causa ed effetto nella popolazione esposta: somministrazione di un questionario per i fattori di rischio ai pazienti affetti da gastroenterite protozoaria. È emersa la prevalenza di protozoi enterici idrotrasmessi (*Giardia*, *Blastocystis*, *Cyclospora*). L'indagine è in corso.
- Tipizzazione di specie di protozoi enterici isolati da pazienti esposti al contatto con acque contaminate e giunti nelle strutture ospedaliere collaboratrici al progetto di sorveglianza in Italia, tramite analisi DNA Barcode e omologie di sequenze.
- Confronto con le sequenze delle specie protozoarie isolate in acque superficiali in Italia. I risultati attestano che i genotipi rintracciati nelle acque sono sia gli stessi di quelli che infettano l'uomo che altri di interesse veterinario.

È proseguita l'attività di valutazione del rischio ambientale di sostanze attive (biocidi e pesticidi), per le quali l'Italia è Stato Membro Rapporteur, e di prodotti fitosanitari ai fini della loro autorizzazione nazionale. Esperti del Reparto partecipano a gruppi di lavoro, tavoli tecnici, comitati tecnici presso il Ministero della Salute, il Ministero dell'Ambiente e la Commissione Europea e a gruppi ispettivi ai Centri di Saggio per le buone pratiche di Laboratorio.

- Pubblicazioni: 4, di cui 2 peer reviewed
- 1 Technical Report EFSA; 9 Assessment reports su pesticidi, 3 Assessment reports su biocidi; Linea guida Italiana sulle misure di mitigazione del rischio per corpi idrici. (Documento di orientamento: Prodotti fitosanitari Misure di mitigazione del rischio per la riduzione della contaminazione dei corpi idrici superficiali da deriva e ruscellamento maggio 2016); Allegato tecnico al Decreto 15 luglio 2016, n. 173

(Regolamento recante modalità e criteri tecnici per l'autorizzazione all'immersione in mare dei materiali di escavo di fondali marini)

- Eventi formativi: 4
- Ispezioni BPL: 2

Punti di forza:

- attività di ricerca sul possibile ruolo delle cianotossine nell'insorgenza di gravi patologie umane.
- rilevante contributo di consulenza tecnica al Ministero della Salute e al Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, grazie alle competenze soprattutto nei settori della valutazione del rischio ambientale (ecotossicologia e destino ambientale), delle problematiche delle alghe tossiche marine e dei cianobatteri, della qualità delle acque di balneazione, della prevenzione degli annegamenti.
- importanti collaborazioni all'interno dell'Istituto (in particolare con il Reparto Meccanismi di tossicità), nazionali (università, ISPRA, CNR) e internazionali (EFSA, CE).
- attivazione e gestione di un network stabile a livello nazionale di collaboratori clinici, allertati sulle infezioni veicolate dall'acqua, che hanno attivato la sorveglianza delle infezioni protozoarie enteriche nei pazienti italiani e stranieri e l'indagine sul fattore di rischio. Il network è stato formalizzato nel corso di un Workshop in collaborazione con il Ministero della Salute.

Criticità:

- Le attività di valutazione del rischio ambientale, a fronte della ingente mole di lavoro richiesta dalle convenzioni con il Ministero della Salute, dovrebbero essere svolte da un maggior numero di esperti.
- Ridotte risorse finanziarie per le attività di ricerca.

## **Reparto Suolo e rifiuti**

Il Reparto svolge attività di individuazione, valutazione e gestione dei fattori di rischio legati alla potenziale esposizione della popolazione in presenza di agenti inquinanti derivanti da sorgenti naturali e antropiche nei rifiuti, nei sedimenti e nei suoli in diversi contesti (urbani, industriali e rurali) mediante:

- individuazione dei meccanismi di diffusione e trasporto della contaminazione;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- studio di ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento).

### *Attività di ricerca*

Il Reparto svolge un'attività di ricerca e supporto tecnico scientifico che per la matrice suolo è finalizzata principalmente alla problematica delle bonifiche dei siti contaminati siano essi di interesse nazionale (SIN) che non definiti tali. Rispetto a questa tematica i componenti del Reparto esplicano le loro attività partecipando alle istruttorie tecniche (gruppi di lavoro; Segreterie Tecniche; Conferenze di Servizi convocate ai sensi dell'art. 14 della L. 241/1990; ecc.) dei progetti di bonifica dei suoli e acque contaminati relativamente ai siti definiti d'interesse nazionale.

Compie sopralluoghi e ispezioni nei vari siti contaminati e accertamenti analitici su suoli contaminati in relazione alla presenza di contaminanti chimici su specifica richiesta di Ministeri, Procure della Repubblica, ARPA, Provincie, Comuni. Collabora con organismi pubblici centrali e periferici (Ministeri, APAT, ARPA, Regioni, Province, Comuni, ASL), in tema di bonifiche

dei suoli contaminati, in relazione alla messa a punto di idonee metodiche per l'accertamento dei livelli di contaminazione dei suoli stessi e alla valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso ai suoli contaminati, anche alla luce della legge in materia di suoli contaminati (DL.vo 152/2006 e s.m.i.).

Collabora con Università, Enti di Ricerca Nazionali, APAT e ARPA regionali per la stesura di metodiche analitiche per la ricerca di contaminanti sia sul suolo che sui rifiuti.

Esprime pareri tecnici in relazione ad aspetti igienico-sanitario connessi a suoli contaminati e rifiuti e pareri su specifiche richieste delle Regioni in merito alle concentrazioni limite da assumere per i suoli per parametri non considerati nel DL.vo 152/2006 e s.m.i. Tale attività riguarda nello specifico l'individuazione di contaminanti tossicologicamente significativi per la salute umana e per l'ambiente. La definizione dei livelli di concentrazione limite e la necessità normativa di elaborare Analisi di Rischio sito-specifiche ha generato due Banche Dati: la "Banca Dati Bonifiche", la "Banca Dati ISS-INAIL" e relativo "Documento di Supporto" utilizzate a livello nazionale.

Si occupa dell'individuazione dei fattori di rischio a cui la popolazione è esposta in aree contaminate e interviene in fase prenormativa, sia in campo nazionale che internazionale, nelle tematiche d'interesse relative alla protezione del suolo e sulla tematica riguardante i rifiuti.

Quanto brevemente descritto si attua mediante Convenzioni, Accordi di Programma, incarichi e partecipazioni, in qualità di esperti, a Gruppi di Lavoro nazionali (es. Terra dei Fuochi, smaltimento del relitto della nave Costa Concordia, incendio Aeroporto Internazionale Leonardo Da Vinci) e internazionali. Data la trasversalità e la complessità degli argomenti trattati molte attività del Reparto si realizzano in collaborazione con altri reparti del Dipartimento soprattutto con Epidemiologia Ambientale, Igiene dell'Aria, Acque Potabili e interne, Qualità Ambientale e Ittiocoltura, e Microbiologia e Virologia Ambientale e Wellness. La collaborazione è attiva anche con il Dipartimento TES e SPVSA e Centri (es. CNESPS, CSC) dell'Istituto.

Per i rifiuti, oltre all'attività prenormativa effettua attività di supporto a Magistrature e ad Enti pubblici, quali Prefetture, ASL, ARPA, Regioni e Province, in merito alla valutazione igienico sanitaria di impianti di discarica e gestione rifiuti in genere. Parte del personale del Reparto, a vario titolo, è impegnato nella gestione dei rifiuti dell'Istituto stesso. Per lo svolgimento di tale attività si avvale di tre unità del Reparto che espletano la propria funzione nella gestione della raccolta e smaltimento dei rifiuti speciali sanitari dell'ISS a rischio infettivo e a rischio chimico, e dei rifiuti a rischio radioattivo fornendo supporto tecnico all'Esperto Qualificato, espletando le attività di tipo informatico e amministrativo, come la compilazione annuale del MUD dell'ISS e alla attuazione delle procedure relative al SISTRI, sistema di tracciabilità dei rifiuti cui l'ISS per legge aderisce, tenuta dei registri di carico/scarico dei rifiuti, vigilando anche in interfaccia con i responsabili dei Dipartimenti/Centri/Servizi sulla corretta applicazione delle procedure di cui al Manuale gestione rifiuti dell'ISS. Inoltre si raccorda con l'attività dell'Ufficio del Consegnatario per lo smaltimento dei Beni Mobili Dismessi.

Il Reparto è anche impegnato in attività di ricerca nel settore della ecotossicologia e della microbiologia applicate a differenti matrici ambientali. Nell'ambito della ecotossicologia, le attività di ricerca sperimentale sono rivolte alla messa a punto di protocolli finalizzati al supporto analitico nelle caratterizzazioni e nelle valutazioni ambientali.

Il laboratorio è, altresì, impegnato nella ricerca di idonee batterie di saggi ecotossicologici fungendo da supporto alla normativa vigente nel settore dei rifiuti (caratteristica HP14) e delle terre e rocce da scavo. L'attività sperimentale è svolta in collaborazione con Enti di Ricerca, Università e Istituzioni, partecipando attivamente a Progetti di ricerca nazionali ed europei. A livello Europeo è stata avviata un'attività nell'ambito di un gruppo di lavoro (coordinato dalla DG environment della Commissione Europea) per lo studio dell'efficacia e della fattibilità

dell'utilizzo di "effect based tools" tra cui saggi *in vitro* per l'applicazione nelle direttive europee. Le indagini microbiologiche sono rivolte, alla valutazione e determinazione deimicroorganismi aerodispersi in ambienti indoor e alla stima del reale grado di abbattimento dei contaminanti a seguito di procedimenti biologici di bonifica in siti contaminati.

Il Reparto inoltre individua metodologie di valutazione del rischio riguardanti la qualità chimica dei sedimenti e degli ambienti acquatici nei siti contaminati. Svolge un'attività istituzionale pre-normativa di interesse dipartimentale riguardante l'attuazione dei programmi di monitoraggio e valutazione di sostanze chimiche nei corpi idrici superficiali e sotterranei in collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

## Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagenica e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- analisi di biomarcatori di stabilità genetica in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici di agenti chimici ambientali.

### Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel Reparto ha riguardato le seguenti tematiche:

- Studio degli effetti tossici e genotossici di selezionati PFAS *in vivo*  
La ricerca è stata in particolare finalizzata a studiare gli effetti della esposizione prolungata a sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) attraverso l'acqua potabile. A tal fine sono stati somministrati attraverso l'acqua da bere acido perfluorooctanoico (PFOA) e perfluorobutirrico (PFBA) a gruppi di topi per cinque settimane, analizzando alla fine del trattamento una serie di marcatori di danno al DNA, di stress ossidativo e di tossicità e, in collaborazione con il Dott. Egidio Iorio (ex Dip. EOMM, ora servizio FAST), il profilo metabolico e lipidico. I risultati ottenuti mostrano, tra l'altro, un effetto della esposizione a PFOA sulla lunghezza dei telomeri e sul numero di copie di DNA mitocondriale, indice di una stimolazione compensativa della biogenesi mitocondriale. L'alterazione della dinamica dei telomeri e della funzionalità dei mitocondri sono nuovi end-point nella tossicologia dei PFAS che meritano ulteriore studi per le loro implicazioni in effetti a breve e lungo termine.
- Caratterizzazione delle caratteristiche tossiche e genotossiche del particolato aereo delle città di Taranto, Roma, e di un sito rurale (Progetto CCM 2013)  
È stata completata la sperimentazione sul particolato atmosferico delle città di Roma, Taranto e di un sito rurale, analizzandone, in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Molecolare, le caratteristiche genotossiche con un approccio sperimentale innovativo che prevede il diretto contatto delle cellule bersaglio (linfociti umani) con il particolato raccolto su filtro con campionatore ad alto volume. I risultati finali dell'indagine sono stati inclusi nella relazione finale sul Progetto CCM 2013, già inoltrata al Ministero della Salute con protocollo 0030054/PRE.16 del 25 ottobre 2016.
- Nanomateriali  
Nel 2016 si è completata l'attività sperimentale prevista dal progetto FP7 NanoREG "A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials" per la valutazione del potenziale genotossico delle nanoparticelle di titanio e di silice. I risultati sono stati



inseriti in un database sviluppato all'interno del progetto. L'attività del progetto NanoREG è proseguita nel progetto H2020 NanoREG2 Development and Implementation of Grouping and Safe-by-Design approaches within regulatory frameworks in cui saranno individuate i gap conoscitivi da risolvere con attività sperimentale mirata. È inoltre stata svolta attività all'interno del progetto RInnovaReNano, finanziato dalla Regione Lazio per la costruzione di una piattaforma informativa per uno sviluppo sicuro e responsabile dei nanomateriali.

- Effetto di fattori ambientali su stabilità genomica, epigenetica e funzionalità mitocondriale

In questo ambito sono state condotte le seguenti attività:

- studiata l'associazione tra l'alterata funzionalità mitocondriale, indotta sperimentalmente, e i difetti della segregazione cromosomica in un sistema cellulare *in vitro*;
- avviata la fase di arruolamento e raccolta dei campioni biologici nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata);
- messe a punto le condizioni sperimentali *in vitro* per ottenere cellule progenitrici della linea mieloide dal sangue umano, al fine di confrontare la sensibilità ai mutageni delle cellule progenitrici della linea mieloide e delle cellule differenziate del sangue;
- messe a punto le condizioni sperimentali per analizzare la lunghezza dei telomeri con una tecnica high-throughput (RT-PCR) da applicare in studi di popolazione.
- Altre attività
  - È stata svolta attività istituzionale, con redazione di 7 pareri su incarico del Direttore del Dipartimento AMPP, ed elaborato materiale informativo per la relazione finale del Progetto CCM 2014 Portale Acque, già inoltrata al Ministero della Salute con protocollo 17643/RE.01.10 del 21 giugno 2016.
  - Sono state prodotte tre pubblicazioni scientifiche su riviste peer reviewed, e svolta attività di formazione con una tesi di laurea Magistrale in Biologia cellulare e molecolare presso l'Università degli Studi della Toscana.

Punti di forza:

- professionalità con competenze specialistiche in diverse aree della tossicologia genetica, maturate attraverso esperienza pluridecennale;
- capacità di integrarsi e lavorare in modo coordinato su tematiche complesse.

Criticità:

- grave carenza di spazi;
- assenza di ricambio del personale con invecchiamento e progressiva riduzione dell'organico.

## 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, l'Alzheimer, la Sclerosi Laterale Amiotrofica, la Malattia di Parkinson e Malattie da Prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e/o sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative con particolare attenzione alle differenze di genere; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale 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 si focalizza sulle basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza; sperimenta prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Inoltre, sviluppa studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e schizofrenia).

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio genetici e ambientali dell'ipotiroidismo congenito e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze croniche 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; 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; 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 (ADHD), il coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC (*European Clinical Research Infrastructures Network European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta dei dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; la sorveglianza delle fluttuazioni spazio temporali dell'incidenza della patologia e la conseguente individuazione dei principali fattori di rischio per la patologie e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico. Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e rappresenta un importante strumento di sanità pubblica che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (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 55/2005 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". L'attività dell'Osservatorio è volta quindi al monitoraggio della iodoprofilassi, alla formazione degli operatori dell'SSN e alla informazione sul tema della prevenzione di disordini da carenza iodica. Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo. Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, coprendo ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I/II, a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci, e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA. Partecipa, inoltre, al coordinamento della rete IATRIS e partecipa alle infrastrutture di Ricerca Europea (EATRIS, ECRIN, BBMRI).

In riferimento agli articoli 31 comma 3 e 33 comma 2 del DL.vo 26/2014 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici", il Dipartimento BCN si esprime in merito alle richieste di valutazioni tecnico scientifiche finalizzate al rilascio dell'autorizzazione animale di proposte di progetti ricerca per conto del Ministero della Salute, tenuto conto della materia di pertinenza del progetto.

## Resoconto attività 2016

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2016 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 2016 oltre 150 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 a 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 malattia di Creutzfeldt-Jakob, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, e sulle autorizzazioni di progetti di ricerca per la sperimentazione animale per conto del Ministero della Salute.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2016 ha riguardato:

#### *Missione*

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo e identificazione di nuovi approcci terapeutici nelle patologie cronico-degenerative con particolare attenzione alle differenze di genere.
- 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 patogenetici nelle malattie autoimmuni e tumori.
- 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 tumori.
- Studio delle differenze di genere nelle malattie autoimmuni e nei trapianti d'organo.
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da radiazioni ionizzanti in sistemi biologici.
- Studio del ruolo dello stress ossidativo e delle modifiche del bilancio redox nell'insorgenza, progressione e strategia terapeutica di patologie cardiovascolari e neurodegenerative su base infiammatoria genere-correlate.
- Studio del ruolo dello stress ossidativo e delle modifiche del bilancio redox in patologie umane rare caratterizzate da mutazioni e/o da difetto di riparazione del danno al DNA con predisposizione alla trasformazione tumorale (Xeroderma Pigmentosum, Sindromi di Cockaine e Costello).
- Valutazione di biomarcatori prognostici e diagnostici di stress ossidativo e di modifiche del bilancio redox nella eziopatogenesi di patologie infiammatorie polmonari e vascolari pediatriche su base infiammatoria (in collaborazione con Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma).
- Isolamento e analisi proteomica di microvescicole purificate dai fluidi biologici come biomarcatori delle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla) e della celiachia.

*Attività istituzionale e di controllo*

- Valutazioni tecnico-scientifiche ai sensi dell'art. 31 del DL.vo 26/2014 (protezione degli animali utilizzati a fini scientifici).

*Attività di formazione*

- Titolarità di corsi universitari
- Lezioni su invito

*Convenzioni*

- Ministero della Salute

*Altre attività*

- Attività brevettuale: nel 2015 è stato richiesto il riconoscimento del brevetto italiano n. RM2014A000454 a livello europeo (Domanda di Brevetto Europeo No. 15179738.8-1405; Rif BE30042) "Method for drug susceptibility testing of Mycobacterium Tuberculosis by Electron Paramagnetic Resonance".

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

L'attività dell'anno 2016 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 (SLA) 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 sulla 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*

L'attività di ricerca nel 2016 è stata incentrata sulle seguenti tematiche:

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito;
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane e animali;
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici e caratterizzazione dei prioni esosomali;
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane;
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie SLA;
- 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;

- Analisi di cluster geografici per la malattia di Creutzfeldt-Jakob con differenti metodi statistici;
- Ricerca di nuovi marcatori ematici diagnostici e prognostici nelle Demenze Primarie:
  1. Analisi dei microRNA come biomarcatori plasmatici per la diagnosi precoce e differenziale nelle Demenze Primarie (Collaborazioni: CIBIO e Università di Trento, Dipartimento Neurologia Sapienza Memory Clinic e IRCCS NEUROMED-Pozzilli);
  2. Studio del miR-659 come regolatore della Progranulina, gene coinvolto nella Demenza Frontotemporale (Collaborazioni: CIBIO e Università di Trento);
  3. Ricerca di nuove mutazioni in una popolazione italiana di pazienti con Demenza di Alzheimer (AD) e Frontotemporale (FTD) (Dipartimento Neurologia Sapienza Memory Clinic e IRCCS NEUROMED-Pozzilli);
- Valutazione dei profili di espressione del gene FBXL7 associato all'Alzheimer in modelli *in vitro* di neurodegenerazione (Progetto "Torno Subito" Regione Lazio Collaborazione M. Negri, Milano);
- Studio del ruolo del gene FBXL7 associato all'Alzheimer in un modello animale di SLA;
- Studio degli effetti fisiologici di una superossido dismutasi di tipo II ricombinante (rMNSOD) in modelli cellulari e animali per lo studio della neurodegenerazione (Collaborazione Molecular Biology and Viral Oncology Unit, Department of Experimental Oncology, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli);
- Progetto Europeo Joint Action on Dementia (JA-DEMENTIA coordinamento delle attività di tutti i partner italiani ed europei per la formulazione e l'armonizzazione dei percorsi sanitari-assistenziali nella terapia e nella gestione delle emergenze dei pazienti dementi) Collaborazione nella revisione sistematica della letteratura e documenti sull'organizzazione dell'assistenza e sulla gestione delle crisi (BPSD) di pazienti con demenza nei vari stati dell'Unione.
- Progetto di Rete finanziato dal Ministero della Salute: "Atassie pediatriche e Salute pubblica: studi epidemiologici e registro di malattia, ecc." Partecipazione al gruppo di lavoro per istituzione di un Registro di patologia per le atassie pediatriche.
- Progetto Finalizzato Ministero della Salute: "Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH), parkinsonism and dementia: ecc." Collaborazione alla fase di start up per la creazione del Database di raccolta delle informazioni cliniche.
- Linea Guida per l'utilizzo di un Passaporto biologico Partecipazione al gruppo organizzativo del panel di esperti e nel corso di formazione dei revisori della letteratura.
- Progetto Regione Lazio Elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio Partecipazione all'organizzazione della scheda e raccolta Dati Registro.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (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 encefalopatie spongiformi trasmissibili (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 (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.vi 211/2003 e 200/2007).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di Creutzfeldt-Jakob (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob, DM 12/3/2003 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro della MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Elaborazione dei pareri per la richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi del DL.vo 26/2014 articolo 31, comma 3.

## Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2016 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 ed esteri.

### *Attività di ricerca*

Le ricerche si sono articolate in differenti aree di ricerca.

- Oncologia
  - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRI ed MRS *in vivo* e *in vitro* nel carcinoma ovarico su xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti trattati con inibitori di fosfolipasi C specifiche per fosfatidilcolina.
  - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo del glucosio mediante MRI/MRS *in vivo* in modelli sperimentali di carcinoma della mammella over-esprimenti l'oncogene HER2 (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, INT, Milano).
  - Identificazione di fingerprint metabolici in biopsie da pazienti e da modelli preclinici di tumore mammario con differente attivazione dell'oncogene HER2 (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, INT, Milano).
  - Identificazione e valutazione mediante MRI/MRS *in vivo* del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo dei lipidi sul grasso mammario di topine transgeniche portatrici del gene HER2/neu.

- Studi clinici sulla identificazione di nuovi protocolli di diagnosi del carcinoma prostatico con tecniche MRI pesate in diffusione a 3 tesla (in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma).
- Studi di *imaging* e metabolismo (mediante MRI ed MRS *in vivo*) delle alterazioni morfologiche volumetriche e metaboliche presenti nel cervello di topi in cui l'espressione di ADAR2 è abbattuta selettivamente in astrociti o in progenitori neuronali in momenti specifici dello sviluppo, utilizzando il sistema Cre-LoxP. Il fine del progetto di ricerca è di valutare se la deplezione genetica di Adar2 *in vivo* è sufficiente a promuovere l'insorgenza del glioblastoma (in collaborazione con l'Istituto Bambino Gesù di Roma).
- Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS *in vitro* in modelli sperimentali di carcinoma della mammella, e glioblastoma. Ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali.
- Studi MRS delle alterazioni biochimiche in campioni biotici umani al fine di valutare la stabilità metabolica in differenti procedure di conservazione (in collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, INT, Milano).
- Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
- Analisi degli effetti prodotti dagli exosomi isolati da cellule di tumore al colon-retto su cellule stromali mesenchimali.
- Altre patologie
  - Studi di identificazione di alterazioni morfologiche e metaboliche (mediante MRI ed MRS *in vivo*) in diverse aree cerebrali in un modello di Alzheimer, nel topo transgenico per betaAPP<sup>Swe</sup>, PS1M146V, tauP301L a diversi tempi durante lo sviluppo della malattia (6 e 12 mesi) e a seguito di un trattamento farmacologico con un antiinfiammatorio (palmitoylethanolamide). (In collaborazione con l'Università Sapienza di Roma e l'Università di Foggia).
  - 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 metabolici mediante MRS in siero e plasma di gemelli monoziogotici con differente indice di massa corporea (BMI).
  - Studi metabolici su biopsie epatiche di topi esposti a composti e contaminanti. Studio delle diverse fasi del ciclo cellulare e della struttura del fuso mitotico in pazienti con mutazioni nel gene TBCD.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- DL.vo 26/2014 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e art. 33 comma 2.
- Pareri per l'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica con valore di campo statico di induzione magnetica pari a 3 tesla.
- Attività di formazione
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi di dottorato

#### *Altre attività*

- Partecipazione alla rete EATRIS e IATRIS con la piattaforma Imaging e Tracers.



## Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2016 ha riguardato:

### *Missione*

Attività di ricerca volta a:

- aumentare le conoscenze sulle cause e sui meccanismi patogenetici della sclerosi multipla e di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali);
- identificare biomarcatori diagnostici e prognostici e nuovi bersagli terapeutici per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite al punto 1.

### *Attività di ricerca*

- Studio delle cause e dei meccanismi immunopatogenetici della sclerosi multipla, con particolare riguardo all'interazione tra virus di Epstein-Barr, principale fattore di rischio ambientale per la SM, e sistema immunitario.
- Ricerca di biomarcatori della sclerosi multipla nel contesto dell'interazione tra virus di Epstein-Barr e sistema immunitario.
- Studio dei processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
- 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 istituzionale e di controllo*

- Valutazione tecnico-scientifica dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio ai sensi DL.vo 26/2014, articolo 31 comma 3 e articolo 33 comma 2.
- Coordinamento e organizzazione delle attività del programma "Alternanza Scuola-Lavoro" in ISS.

### *Attività di formazione*

- Sono state svolte attività di formazione nell'ambito di numerosi convegni nazionali e internazionali, master universitari, incontri nelle scuole, e manifestazioni per la comunicazione della scienza.
- Partecipazione al progetto europeo di divulgazione scientifica e-Bug.
- Supervisione di una tesi di laurea specialistica in Biotecnologie Mediche.

### *Altre attività*

- Partecipazione alle attività del Comitato Scientifico della ELA Foundation in qualità di esperto nella ricerca sulle leucodistrofie.
- Partecipazione alle attività di riorganizzazione del servizio di valutazione dei progetti di sperimentazione animale per l'area Neuroscienze gestito dal Centro Nazionale per il Benessere Animale dell'ISS.
- Valutazione di progetti di ricerca per enti finanziatori nazionali (FISM) e internazionali [French Multiple Sclerosis Association (ARSEP), UK Multiple Sclerosis Society, Università Emirati Arabi Uniti, European Leukodystrophy Association (ELA), European Research Council (ERC), Rochester University, NY, ZonMw International Research Association].

- Valutazione di lavori inviati a riviste scientifiche internazionali peer review (*Acta Neuropathologica, J. Neuroimmunology, Glia, J. Neuropathology and Experimental Neurology, Neurobiology of disease, Biochemical Journal, Annals of Neurology, Human Molecular Genetics, Frontiers in Cellular Neuroscience*).
- Attività di tipo amministrativo-gestionale di progetti europei afferenti al Dipartimento: messa a punto del budget, inserimento della domanda nel portale europeo, gestione e rendicontazione finanziaria.

## Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2016 ha riguardato:

### Missione

Il Reparto svolge attività di sorveglianza, formazione e di ricerca traslazionale, clinica ed epidemiologica finalizzate alla promozione della salute e alla prevenzione, diagnosi e terapia delle patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario per l'elevata frequenza con cui si manifestano nella popolazione, e per le sequele cronico-degenerative che determinano. Tra queste patologie vi sono le patologie tiroidee, le patologie trattate con ormone della crescita (rGH, recombinant Growth Hormone) e il diabete.

### Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel Reparto nell'anno 2016 ha riguardato:

- *Individuazione dei fattori di rischio dell'Ipotiroidismo Congenito.* È continuato lo studio multicentrico su coppie di gemelli discordanti alla nascita per ipotiroidismo congenito (IC). Lo studio è finalizzato alla identificazione del rischio di IC nel co-gemello risultato negativo allo screening neonatale per l'IC, eseguito per legge in 3°-5° giornata di vita. I risultati preliminari di questa ricerca avevano dimostrato una elevata probabilità di positività al re-screening (procedura che viene eseguita a 2-4 settimane di vita nei neonati a rischio in base alle nuove linee guida internazionali) nel co-gemello risultato negativo al primo screening, senza differenze significative tra gemelli MZ e DZ (*pairwise concordance rate 19.6%*). Tali risultati avevano suggerito l'importanza del re-screening entro il primo mese di vita in tutti i componenti di coppie o triplete discordanti alla nascita per l'IC. Nell'anno 2016 in collaborazione con l'Università di Milano è stata completata la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli reclutati per lo studio. In particolare, mediante metodica NGS (*next generation sequencing*) è stata condotta l'analisi di un pannello degli 11 geni ad oggi conosciuti essere coinvolti nello sviluppo e nella funzione della ghiandola tiroidea. L'analisi preliminare ha evidenziato la presenza di varianti genetiche coerenti con il fenotipo osservato (*disgenesia tiroidea o difetti funzionali*) nel 50% delle coppie di gemelli risultate concordanti per ipotiroidismo congenito entro il primo mese di vita. Tuttavia l'analisi genetica non è stata in grado di spiegare maggior parte delle coppie monozigotiche discordanti per la patologia. Quest'ultimo dato suggerisce la necessità di ulteriori studi e l'analisi di nuovi geni al fine di spiegare completamente l'eziopatogenesi dell'ipotiroidismo congenito. Sempre nel 2016, in collaborazione con il Centro di Screening Neonatale per l'ipotiroidismo congenito della Regione Lombardia e con l'Ospedale San Raffaele di Milano, è stato attivato uno studio finalizzato all'individuazione degli intervalli di riferimento per TSH all'età di 2-4 gg e 14-16 gg di vita, in neonati non affetti da IC. Infatti, non esistono attualmente specifiche indicazioni circa la soglia decisionale per TSH (cutoff) da

applicare al re-screening a 2 settimane di età, né sono disponibili gli intervalli di riferimento in questa finestra temporale di prelievo.

- *Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi.* È proseguita l'attività di ricerca finalizzata a valutare l'azione modulante dell'intake alimentare di iodio sugli effetti dell'esposizione a miscele di pesticidi ad azione tireostatica. I risultati ottenuti precedentemente su agricoltori professionalmente esposti avevano dimostrato l'azione protettiva di un adeguato intake di iodio nel contrastare gli effetti tireostatici dell'esposizione a pesticidi. Nel 2016 è stato attivato uno studio sui familiari conviventi di agricoltori esposti, al fine di verificare la possibile azione protettiva dell'adeguato stato nutrizionale iodico anche in presenza di minori esposizioni non dovute all'attività professionale.
- *Studio dei meccanismi patogenetici e di biomarcatori delle complicanze croniche del diabete.* È proseguito lo studio delle alterazioni funzionali e strutturali precoci della retina in corso di malattia diabetica, con particolare riferimento alla disfunzione della componente neurogliale retinica, e all'individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Lo studio sui farmaci intravitreali anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), utilizzati nel trattamento della fase vascolare della RD e che ha dimostrato di avere un ruolo anche nella sopravvivenza e nel differenziamento neuronale, ha mostrato che i farmaci anti-VEGF inducono attivazione gliale che, a sua volta, avere un effetto neuroprotettivo. Questo meccanismo può, quindi, contribuire agli effetti terapeutici di tali farmaci. Nell'ambito dello studio di biomarcatori delle complicanze del diabete, è stata messa a punto una metodica, trasferibile nella pratica clinica, per la misurazione dei livelli di *Advanced Glycation End-Products* fluorescenti (fAGEs), come marker sierico del controllo metabolico e delle complicanze. Sono stati completati gli studi *in vitro*, che hanno avuto lo scopo di fornire uno standard di riferimento, e gli studi *in vivo*, condotti in ratti resi sperimentalmente diabetici. I risultati hanno dimostrato la linearità della misurazione dei fAGEs nei sistemi *in vitro* e un incremento dei livelli di AGE fluorescenti sierici e tissutali in relazione all'età e al diabete nel diabete sperimentale.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

Le attività istituzionali e di controllo svolte nell'anno 2016 hanno riguardato il coordinamento di 2 registri nazionali e di un osservatorio nazionale, nonché l'espressione di pareri riguardanti la sperimentazione di Fase I e l'ammissibilità della sperimentazione animale. In dettaglio:

- *Coordinamento del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti-RNIC.* È continuata l'attività di raccolta e analisi dei dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito (IC) identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese. Le analisi svolte nel corso dell'anno 2016 sono state essenzialmente rivolte all'aggiornamento dei dati del Registro che ha riguardato non solo la notifica dei nuovi casi (a fine 2015 erano stati reclutati circa 5900 bambini affetti), ma anche la segnalazione di forme transitorie accertate dopo rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita.
- *Coordinamento dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI.* L'Osservatorio ha continuato la sua attività di monitoraggio dello stato nutrizionale iodico della popolazione dopo l'approvazione della Legge 55/2005 che ha di fatto introdotto il programma di iodoprofilassi su base volontaria nel nostro Paese. Si è proseguita inoltre, la collaborazione con la Direzione Generale della Nutrizione del Ministero finalizzata a supportare le Regioni nell'adempimento al Piano Nazionale

Prevenzione 2014-2018 (*punto 2.10 Riduzione dei disordini da carenza iodica*), e a coinvolgere le Società Scientifiche di interesse endocrinologico, pediatrico e nutrizionistico nella stesura di un documento di consenso sull'utilizzo del sale iodato in età adulta e in età pediatrica.

- *Coordinamento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita-RNAOC*. Il RNAOC ha proseguito l'attività di farmacovigilanza relativa al trattamento con Ormone della Crescita, basata sul registro informatizzato delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone, GH*). Il registro si basa su un applicativo web, prodotto in ISS, per le segnalazioni di terapia cui hanno accesso i centri accreditati dalle Regioni e le autorità competenti e sulla sua integrazione con i database locali. L'attività annuale comprende l'aggiornamento continuo dell'applicativo, sulla base della normativa e delle necessità riscontrate, e degli accreditamenti dei centri e degli utenti sulla base delle disposizioni regionali. Inoltre il database è stato integrato con i dati di 2 dei 4 registri locali che non aderiscono alla piattaforma web ma che inviano i dati raccolti dai propri sistemi. I dati contenuti nel database nazionale sono stati sottoposti a verifiche di qualità, e a eventuali correzioni, ed elaborati per la farmacovigilanza nazionale. È stato prodotto e inviato alle autorità competenti il rapporto annuale delle attività del registro e le elaborazioni relative alle segnalazioni di prescrizioni di terapia con ormone della crescita.
- Partecipazione al consorzio europeo di ricerca-European Clinical Research Infrastructures Network- European Research Infrastructures Consortium-ECRIN-ERIC. La partecipazione dell'Italia al terzo anno di attività di ECRIN-ERIC si è sviluppata attraverso la presenza italiana negli organi di governance del consorzio europeo, come il Network Committee, e la partecipazione a meeting e incontri. Il coordinamento della rete nazionale di servizi per la sperimentazione clinica (ItaCRIN), che supporta la partecipazione italiana a ECRIN-ERIC, ha identificato 9 CTU presenti sul territorio nazionale che presentano le caratteristiche richieste da ECRIN. Sono stati seguiti numerosi progetti H2020 che hanno richiesto il supporto di ECRIN e il coinvolgimento dell'Italia per la preparazione della proposta progettuale e tra questi un progetto a coordinamento italiano.
- Collaborazione nella "European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle" (JA-CHRODIS). Il Reparto ha collaborato nell'ambito del WP7 della JA-CHRODIS, che ha l'obiettivo di promuovere e facilitare un processo di scambio e trasferimento di buone pratiche tra i Paesi per un'azione efficace contro le malattie croniche, con un focus specifico sulla promozione della salute e la prevenzione delle malattie croniche, sulla co-morbosità e il diabete. L'attività svolta fino ad oggi ha previsto una mappatura delle pratiche in materia di prevenzione e cura del diabete, definizione di liste preliminari dei criteri di qualità per le buone pratiche sulla prevenzione, gestione, promozione della salute, educazione e formazione.

## **Reparto Neurobiologia molecolare**

L'attività dell'anno 2016 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*

- Identificazione della disfunzione del sistema di riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento (DSBs), dipendente dalla DNA-PK, come nuovo meccanismo molecolare alla base della patogenesi della malattia di Alzheimer.
- Identificazione dei target molecolari che mediano il ruolo svolto dalla DNA-PK nella plasticità sinaptica.
- Sviluppo di strategie immunoterapeutiche contro AD basate su anticorpi intracellulari: valutazione degli effetti sinapto e neuroprotettivi degli anticorpi intracellulari anti-A $\beta$  1-42 oligomera.
- Effetti di farmaci antagonizzanti il VEGF sull'omeostasi del comparto neurogliale retinico: sono continuati i nostri studi sugli effetti delle molecole anti-VEGF (ranibizumab e aflibercept) nelle colture primarie di ratto, che hanno evidenziato un'attivazione microgliale.
- Abbiamo continuato gli studi sugli effetti delle prime fasi del diabete sul tessuto retinico. In particolare abbiamo focalizzato l'attenzione sulla capacità di de-differenziamento della glia di Müller.
- Ruolo della citicolina nella neuroprotezione in colture primarie di retina: abbiamo proseguito lo studio dell'effetto della citicolina nel contrastare condizioni di neurotossicità indotte dall'alto glucosio e dalla presenza dell'inibitore del trasportatore del glutammato.
- Studio degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle colture primarie della retina: il trattamento acuto di radiazioni gamma ha messo in luce una neurodegenerazione resa evidente dalla modulazione di markers retinici, dalla diminuzione delle proteine sinaptiche, dall'aumento delle cellule apoptotiche e dalla perdita di vitalità cellulare.
- Studi preliminari delle interazioni tra la calcitonina e le membrane cellulari in modelli *in vitro*: abbiamo messo a punto protocolli in grado di arricchire le membrane cellulari in GM1 per approfondire gli studi sulle interazioni tra gli oligomeri di calcitonina e la componente lipidica delle membrane.
- Ruolo dell'ipossia e di miR-143 nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC) e del complesso REST-CoREST: implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
- Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Leucoencefalopatia Megalencefalica con cisti subcorticali (MLC). In questo ambito è proseguito lo studio sull'identificazione, mediante analisi di spettrometria di massa (MS/MS), dei siti fosforilati da CaMKII nell'MLC1 e sugli effetti di MLC1 sul controllo della proliferazione astrocitaria e sulla modulazione del pathway EGFR/ERK/ PLC $\gamma$ 1.
- È proseguito lo studio sul ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico

A2A. Le attività di STEP e dei suoi substrati sono state analizzate utilizzando fettine di striato e ippocampi ottenuti da topi sovraespressanti il recettore A2A.

- Studio del ruolo fisiologico e patologico di SHOC2, una proteina scaffold coinvolta nella trasduzione del segnale, la cui forma mutata è responsabile di una malattia genetica rara, una RASopatia Noonan-like ora nota come Sindrome Mazzanti.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I.
- DL.vo 26/2014 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

#### *Attività di formazione*

- Attività di tutoraggio per tesi sperimentale di laurea triennale in Scienze biologiche.

## **Reparto Neurologia sperimentale**

L'attività dell'anno 2016 ha riguardato:

#### *Missione*

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

#### *Attività di ricerca*

- analisi dei processi infiammatori in modelli di SLA;
- analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in un modello murino di spettro autistico;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi;
- potenziale terapeutico degli agonisti (sostanze naturali, nutraceutici o farmaci già in uso clinico, *drug repositioning*) del recettore nucleare PPAR- $\gamma$  e sinergia con sistemi di trasduzione mediati da attivazione del fattore di trascrizione NRF2 in modelli *in vitro* di patologie demielinizzanti;
- caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico per promuovere la mielinizzazione in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C;
- analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo dell'espressione e della funzionalità del recettore per il fattore di crescita EGF in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali;
- caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne;
- analisi di biomarcatori plasmatici di stress da ipossia e disbarismo in allievi piloti militari.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Direzione Tecnico Scientifica (Rete IRCCS/DI per L'Europa).

- DL.vo 26/2014 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’articolo 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

#### *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.
- Attività di tutoraggio nell’ambito del progetto Alternanza Scuola Lavoro.

#### *Convenzioni*

- Aeronautica Militare–Agenzia Spaziale Italiana.

## **Reparto Neuroscienze comportamentali**

L’attività dell’anno 2016 ha riguardato:

#### *Missione*

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall’età infantile e adolescenziale alla senescenza. Vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali di patologie del comportamento e la gestione di dati di coorti cliniche in un’ottica traslazionale. L’attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto 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, OECD, 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 bioetica e rapporto medico-paziente, promozione della salute mentale e delle *life skills*, contenzione psichiatrica, cure palliative pediatriche e Interventi Assistiti con gli Animali (IAA).

#### *Attività di ricerca*

- 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 e a rischio, gioco d’azzardo patologico, e vulnerabilità all’offerta di sostanze d’abuso.
- Valutazione del ruolo di fattori ambientali avversi quali contaminanti, farmaci, diete e stati infettivi/infiammatori in gravidanza, e dell’interazione tra di essi e con geni candidati mediante utilizzo di modelli ittologici e murini anche transgenici.
- 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.
- Studio dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, PANDAS e Tourette, disturbo della condotta, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Studio di fattori alla base del benessere animale. Analisi dei fattori culturali che influenzano l'utilizzo degli animali in diversi Paesi europei per una maggiore armonizzazione della ricerca sulla salute in Europa.
- Studio della correlazione tra stress e tracciati elettro- ed eco-cardiografici finalizzato all'individuazione di alterazioni associate al rischio di morte cardiaca improvvisa nei giovani.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Espressione di pareri in merito alle richieste di valutazioni tecnico-scientifiche finalizzate al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione animale di proposte di progetti di ricerca, redatte ai sensi dell'art. 31, comma 3, del DL.vo 26/2014 per conto del Ministero della Salute.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di linee guida per la diffusione di informazioni sui corretti stili di vita, la contenzione psichiatrica, le cure palliative pediatriche e sugli IAA.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (<http://www.iss.it/neco/>), dedicato alla divulgazione tramite l'utilizzo di strumenti informatici-multimediali delle attività scientifiche, istituzionali e formative.

#### *Attività di formazione*

- Organizzazione di corsi specificamente indirizzati alla formazione degli operatori dell'SSN in linea con le priorità del Piano Sanitario Nazionale, anche in relazione a una corretta modalità di trasmissione delle informazioni medico-paziente e promozione della salute attraverso l'implementazione delle Life Skills.
- Organizzazione di eventi divulgativi e di attività di formazione indirizzati alle figure professionali dell'equipe multidisciplinare che opera nell'ambito degli IAA, coerentemente alle indicazioni riportate nelle Linee Guida Nazionali per gli IAA (Art. 4 punto 2 Formazione).
- 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 laboratorio. Partecipazione attiva ai laboratori per "l'insegnamento delle scienze di base" nell'ambito del Piano nazionale Lauree Scientifiche (PLS), istituito dal MIUR, in collaborazione con "Sapienza" Università di Roma.
- Collaborazioni attive con Istituti scolastici del territorio nazionale finalizzate alla diffusione della cultura scientifica e all'indirizzo professionale, anche nell'ambito Convenzione tra ISS e MIUR (Legge 107/2015, "La Buona Scuola"), per fare avvicinare il mondo della ricerca a quello della scuola.
- Formazione degli operatori dell'SSN impegnati nelle cure palliative in hospice, in ospedale e a domicilio.



### *Convenzioni*

- Istituto Zooprofilattico delle Venezie (Centro di Referenza Nazionale per le Attività Assistite dagli Animali).
- Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 “Friuli Occidentale”, “Validazione di attività innovative in ambito agricolo finalizzate all’inserimento sociale, riabilitativo o lavorativo di persone diversamente abili”.
- Accordo di collaborazione “La presa in carico dei bambini con diagnosi di Spettro Autistico, costruzione di una rete: sanità, scuola e famiglia”. Enti collaboranti: ASL di Latina, Università Sapienza Polo Pontino e Associazione “Frammenti”.
- Accordo quadro di collaborazione scientifica tra Stazione Zoologica Anton Dohrn e Iss per lo svolgimento di attività di ricerca basate sull’utilizzo di organismi o ecosistemi marini che abbiano implicazioni di tipo biomedico di interesse congiunto tra le parti”.

## **Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia**

L’attività dell’anno 2016 ha riguardato:

### *Missione*

- Validazione e studio di modelli sperimentali di disturbi del neurosviluppo umano: ruolo dei fattori ambientali, vulnerabilità genetica, e loro interazione nella 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  
Modelli sperimentali: Effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine dell’esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici e agenti antiepilettici. Studi epidemiologici: Studio di coorti europee madre/bambino ed effetti di fattori ambientali (contaminanti, fattori nutrizionali, stress materno) sulla maturazione neuropsicologica; caratterizzazione dell’esposoma.
- 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; analisi di condizioni perinatali associate ad aumentato rischio di disturbi del neurosviluppo (i.e. attivazione immunitaria materna); 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); Indagine sui servizi per l’autismo in Italia in collaborazione con il Ministero della Salute.

### *Attività istituzionale e di controllo*

- DL.vo 26/2014 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’articolo 31 comma 3 e art. 33 comma 2.
- Gestione del sito istituzionale sui disturbi dello spettro autistico.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico del MIUR Progetto Sportello Autismo.

*Attività di formazione*

- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico e counselling alle famiglie indirizzato ai pediatri.
- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai funzionari e operatori degli asili nido.
- Diffusione della conoscenza scientifica in corsi e convegni.
- Attività di formazione nell'ambito dell'alternanza scuola-lavoro.

*Convenzioni*

- Università di Milano, IRCCS Stella Maris Pisa, IRCCS Burlo Garofolo Trieste, ASL Latina

*Altre attività*

- Scientific Advice su pratiche EMA per l'AIFA.
- Scientific Advice per l'OECD.

## **Reparto Terapia genica e cellulare**

L'attività dell'anno 2016 ha riguardato:

*Missione*

- Miglioramento dell'efficacia delle terapie basate sui prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP) mediante studi sperimentali e supporto ai gruppi accademici e non profit che li sviluppano.

*Attività di ricerca*

- Identificazione del ruolo dei recettori per i glucocorticoidi nelle mielodisplasie. Si è utilizzata una tecnica di coltura cellulare che permette di analizzare il ruolo degli ormoni steroidei nel controllo della proliferazione e differenziazione degli eritroblasti umani. I risultati delle analisi genomiche e proteomiche ha permesso di individuare alterazioni nella regolazione in pazienti con BDA e Policitemia vera.
- Ruolo delle mutazione del gene Calreticulina nell neoplasie mieloproliferative negative per Jak-2 e MPL.
- Regolazione della proliferazione cellulare in cellule umane primarie identificando varianti geniche associate ad alto rischio di sviluppo di leucemie e mielodisplasie.
- Studio dei meccanismi di controllo della cellula staminale utilizzando cellule primarie della serie eritroide come modello sperimentale.
- Realizzazione di un'area di citometria all'interno del nuovo Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities. Nel resoconto delle attività per il 2015 veniva rimarcata una politica del Reparto di Terapia Genica e Cellulare (TGC) indirizzata verso una diffusa condivisione delle risorse tecnologiche disponibili. Nel 2016 si è lavorato assiduamente a un progetto di condivisione di diverse piattaforme tecnologiche avanzate e innovative per la realizzazione di una struttura trasversale (Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities) poi formalmente riconosciuta dal nuovo regolamento interno dell'Istituto. L'esperienza del Reparto TGC, collegate all'uso di un cell sorter (FACS Aria, Becton Dickinson, BD) e di due citofluorimetri, un FACScan (BD) e uno di recente acquisizione (Gallios, Beckman Coulter), ha portato alla creazione di un'area di citometria ad alta specializzazione (Cytometric Core Facility). L'area di citometria nasce dalla fusione con un altro nucleo di citometria presente in Istituto, mettendo così a disposizione dei ricercatori dell'ISS un'ampia gamma di strumentazioni (due cell sorter,

quattro citofluorimetri, un citometro di massa) e il supporto di personale tecnico/scientifico di alto profilo. L'area di citometria interna al Servizio vuole rispondere adeguatamente alle molteplici richieste provenienti da numerosi gruppi di lavoro afferenti a diversi Dipartimenti e Centri, per far fronte ad un'ampia diffusione della citofluorimetria in diversi settori della ricerca medico-scientifica, sia di base che applicata (analisi multiparametriche, analisi di microparticelle, sorting cellulari ad alta velocità e di popolazioni rare, integrazione tra citofluorimetria e microscopia). Inoltre, al fine di istituire un futuro conto terzi e nell'ottica di garantire sempre un risultato affidabile, sono state elaborate procedure operative standard (POS) necessarie per intraprendere processi di accreditamento per acquisire un sistema in qualità all'interno della Core Facility di citometria. Contestualmente alla realizzazione del Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities, la cui gestione delle strumentazioni di alto livello tecnologico verrà gestita in maniera armonizzata fra tutte le aree tecnologiche, è stato prodotto un regolamento interno per l'accesso alla richiesta di servizi, l'esecuzione di progetti o convenzioni di ricerca, per la formazione tecnico/scientifica e per l'utilizzo diretto delle apparecchiature da parte del personale dell'Istituto.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Pareri per l'autorizzazione nazionale alle sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per l'autorizzazione europea al commercio di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per il CAT (EMA, Londra) su aspetti di Terapia Genica (es. linee guida).
- Procedure europee di VHP (Voluntary Harmonisation Procedures) sulle Terapie Cellulari.
- 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 di produzione in GMP.
- Ispezioni GLP/BPL a laboratori di ricerca preclinica.
- Partecipazione alle Infrastrutture di Ricerca Europee (ECRIN, EATRIS e BBMRI).
- Coordinamento della rete italiana IATRIS.
- Relazioni internazionali con l'infrastruttura europea EATRIS.
- Partecipazioni a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci.
- Gruppo di lavoro sui prodotti cellulari della Farmacopea Europea (EDQM).
- Gruppo di lavoro sulla terapia genica della Farmacopea Europea (EDQM).
- DL.vo 26/2014 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

#### *Convenzioni*

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

## DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare 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 prognostici e di terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche ed ematologiche a causa della loro diffusione ed elevato impatto socio-economico e sanitario.

Nel Dipartimento biologi e medici 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 punta della ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, considerate come responsabili rilevanti 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 sono dedicati alla caratterizzazione delle proprietà funzionali degli esosomi rilasciati da cellule normali e tumorali e allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan. Alcuni progetti sono 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 altresì presenti linee di ricerca riguardanti: i) l'immunoregolazione (con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita); ii) l'immunologia dei tumori; iii) l'immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è 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 direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma e con linfoma indolente basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in istituto in questi ultimi anni nel settore dell'oncoimmunologia, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "FaBioCell"), da soli o in combinazione con chemioterapia o anticorpi monoclonali.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, quali il Programma Italia-USA sulla Oncoproteomica e da referente principale per l'istituto nella rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC), partecipando alle attività e svolgendo azioni di supporto alla rete stessa. In aggiunta, il

Dipartimento svolge un'importante attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la gestione del progetto ERA-net TRANSCAN-2 (Ricerca Traslazionale in Oncologia). Il Dipartimento coordina il nodo nazionale per la partecipazione all'Infrastruttura di Ricerca Europea EATRIS (*European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine*) e le attività di partecipazione dell'istituto alle altre infrastrutture europee di ricerca BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) e ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*): Il dipartimento ha di recente avviato un progetto per lo sviluppo di una Rete Regionale per la Medicina Traslazionale e le Bioterapie Anti-tumorali finanziato dalla Regione Lazio.

Il Dipartimento fornisce pareri e consulenza, su richiesta del Presidente, del Ministero della Salute o delle strutture interne all'ISS stesso, su temi inerenti la missione del dipartimento stesso. Il Dipartimento partecipa infine ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo i controlli di stato e 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.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, di coordinamento di progetti nazionali e internazionali e altre attività istituzionali e di controllo.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2016 hanno riguardato i seguenti temi:

- caratterizzazione di CSC e del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali e di anticorpi monoclonali diretti specifici; via di segnale di HER2 nelle CSC di carcinoma del colon; caratterizzazione dei profili mutazionali delle CSC;
- organoidi da tumori intestinali e da Cellule Tumorali Circolanti (CTC); patient-derived xenografts (PDX) da carcinomi del polmone e del colon-retto; colture tumorali tridimensionali per lo studio delle proprietà biologiche dei tumori e della loro risposta a trattamenti antitumorali;
- meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo mediante proteomica e analisi del ruolo degli acidi grassi;
- dinamica molecolare dei meccanismi di regolazione del fattore di trascrizione CREB1;
- ruolo di microRNA come parte di circuiti molecolari, potenziali marcatori diagnostici, prognostici o predittivi e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma sarcoma di Ewing e carcinomi del polmone, del rene, della prostata, del colon-retto e della mammella);
- effetti anti-tumorali della Vitamina C;
- caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (*Mesenchymal Stem Cell*, MSC) da tessuti adulti (adiposo, intestino umano, derma) e fetali (cordone ombelicale), dell'effetto positivo di MSC da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; interazione delle MSC con cellule tumorali da carcinoma del polmone *in vitro* e *in vivo* e da melanoma; effetti di particelle cariche su MSC limitrofe a aree tumorali irradiate; ruolo delle MSC intestinali nelle malattie infiammatorie intestinali; ruolo delle MSC intestinali nella sindrome metabolica; ricostruzione di midollo osseo con MSC da midollo osseo per studiare il sequestro del plasmodio della malaria;
- identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici;
- meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni;

- messa a punto di metodi per lo studio della biogenesi e l'isolamento degli esosomi e della trasmissione di segnali ad essi associata;
- meccanismi e biomarcatori dello stato ipercoagulativo e infiammatorio nella  $\beta$ -talassemia umana;
- regolazione e polimorfismi del gene della ferroportina (FPN1) nelle sindromi da sovraccarico di ferro;
- correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari;
- studi *in vitro* e *in vivo* con vaccini terapeutici (IFN-DC) per il linfoma follicolare in combinazione con lenalidomide; studi, anche su base di genere, sull'attività antitumorale del trattamento combinato con IFN-I e farmaci epigenetici in modelli *in vitro* e *in vivo* anche mediante dispositivi microfluidici; studi sugli effetti di polimorfismi genici nella risposta alle antracicline in pazienti con carcinoma mammario o del colon nel cross-talk tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici;
- meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche;
- partecipazione a studi clinici di fase I mediante la preparazione di farmaci cellulari presso l'officina farmaceutica FaBioCell in: i) pazienti con linfomi indolenti trattati con cellule dendritiche autologhe (IFN-DC) e Rituximab; ii) pazienti con neoplasie ematologiche trattati con cellule NK autologhe.

Il Dipartimento ha svolto attività di supporto al Ministero della Salute per la gestione del progetto ERA-net TRANSCAN-2 (Ricerca Traslazionale in Oncologia) ed ha partecipato a diverse iniziative della Rete degli IRCCS Oncologici ACC. Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali quali Programma Oncotecnologico, Italia-USA sulla Oncoproteomica, TRAIN e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS, BBMRI ed ECRIN. In particolare, il Dipartimento ha svolto un ruolo cruciale nello sviluppo delle attività della A\_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure).

Il Dipartimento ha organizzato con il CNR il corso ECM di alta formazione professionale "Aspetti molecolare di prevenzione e salute" e meeting nel settore delle bioterapie dei tumori e della comunicazione intercellulare, inoltre ospita dal 2016 il progetto COLOMED finanziato dal Ministero della Salute che prevede la creazione di una rete di coordinamento internazionale di centri impegnati nella ricerca e terapia dei tumori colorettali.

Infine, ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza su emoderivati in convenzione con AIFA; ii) valutazione di sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione e di autorizzazioni di nuovi farmaci; iii) controllo di stato di emoderivati, sorveglianza post-marketing di medicinali emoderivati ed eparine; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie; iv) collaborazione con AIFA nell'attività ispettiva delle aziende farmaceutiche v) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite; vi) pareri per l'autorizzazione delle sperimentazioni animali e per risposta ad interrogazioni parlamentari.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

#### *Studi preclinici:*

- 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 antracicline. 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 parziale è stato pubblicato su *Nature Medicine* e continua nel suo approfondimento.

- Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel Carcinoma del Colon-Retto (CRC). Uno di questi anticorpi, saggiato su circa 300 tessuti tumorali (prevalentemente di CRC), mostra una reattività selettiva 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 effettuata su circa 150 pazienti con CRC e soggetti sani ha dato risultati positivi di correlazione con la malattia. Si è proceduto alla ulteriore comparazione della positività per anticorpi anti COA-1 e CEA in pazienti con CRC per una maggiore valutazione del valore predittivo-prognostico di questi marcatori.
- 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 ciclofosfamida in combinazione con immunoterapia adottiva antitumorale. Lo studio, concluso, è in fase di pubblicazione.
- 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 modello sperimentale sarà utilizzato e validato come modello preclinico di *dose finding* e *combination effectiveness* per disegnare nuovi trial clinici. I risultati parziali sono in via di pubblicazione.
- 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 la cui osservazione ha raggiunto i 5 anni. È in corso la stesura del rapporto scientifico per la pubblicazione su una rivista internazionale.
- Studio di fase I vaccinazione intralesionale con IFN-DC in pazienti con glioblastoma multiforme in stadio avanzato. Definizione del protocollo clinico per l'autorizzazione del Comitato Etico.

## **Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica**

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

#### *Progetti di ricerca*

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 continuato lo studio per 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. Gli studi hanno indicato nuovi parametri di indagine nella classificazione

delle talassemie in relazione alle complicanze vascolari e infiammatorie, anche in relazione alla terapia trasfusionale e alla ferrochelazione.

Nell'ambito di una collaborazione con il Dipartimento di Chimica dell'Università "Sapienza" è stato predisposto un nuovo approccio diagnostico alla beta-talassemia mediante analisi termogravimetrica e chemiometrica, ed è stato costruito un modello di classificazione specifico per la patologia. Il modello è stato poi esteso ad altre emoglobinopatie e si è dimostrato uno strumento di screening molto efficace per le anemie emolitiche congenite.

#### *Attività di controllo e istituzionale*

Il Reparto, in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei medicinali (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) emoderivati, secondo la norma ISO/IEC 17025, effettua il Controllo di Stato dei medicinali albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato e colla di fibrina prima dell'immissione in commercio (DM 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito del Network Europeo dell'EDQM.

In collaborazione con l'EDQM nell'ambito dello European Network of Official Medicines Control Laboratories collabora agli studi collaborativi per l'assegnazione dei valori agli standard internazionali e partecipa alla stesura di linea guida EDQM.

Effettua la sorveglianza post-marketing e farmacovigilanza dei medicinali emoderivati e delle eparine e la valutazione tecnico-scientifica di dossier dei farmaci emoderivati su richiesta dell'AIFA, nell'ambito della convenzione AIFA-ISS.

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).

Collabora con l'AIFA nell'attività ispettiva delle aziende farmaceutiche.

#### *Altre attività*

- È stato effettuato nel 2016 il Controllo di Stato di 6 lotti di emoderivati (albumina, colla di fibrina).
- Nell'ambito delle attività svolte nel network europeo degli OMCL si è collaborato alla stesura della Raccomandazione EDQM Change Control PA/PH/OMCL (16) 122 R a cura del Working group for OMCL Recommendation Doc "Change Control" (2016).
- Nell'ambito del Programma di Controllo Annuale delle composizioni dei medicinali per l'anno 2016 sono stati effettuati controlli post marketing.
- In seguito a segnalazioni da parte di aziende ospedaliere e pazienti è stata effettuata la farmacovigilanza di alcuni medicinali, tutti con esito positivo.
- Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto ha svolto indagini specialistiche che riguardano le anemie ereditarie incluse fra le Malattie Rare (DM 279/2001), su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui sono compresi Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare. Tale attività rientra nelle prestazioni a pagamento secondo il nuovo tariffario dell'ISS.
- Sono state effettuate attività tariffate (saggio della glucosio-6-fosfato deidrogenasi eritrocitaria e individuazione di difetti ereditari della membrana eritrocitaria)
- Sono state svolte attività ispettive alle officine farmaceutiche che producono materie prime (API) e Prodotto finito.

#### *Attività di formazione: relazioni a convegni a convegni e corsi*

- "Le patologie di membrana del globulo rosso: diagnosi e terapia. Casi diagnostici" Corso II Red blood cell's disease Scuola Medica Ospedaliera. Roma 11-12 novembre 2016.



- “Hemorheological profiles in thalassemia: a new approach for the study of complications” 18<sup>th</sup> Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. Lisbona 5-8 giugno 2016.

## **Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche**

Il Reparto svolge attività nel campo della ricerca traslazionale volta all'identificazione di nuove terapie mirate antitumorali e dei meccanismi che presiedono alla progressione, chemioresistenza e metastatizzazione dei tumori solidi.

### *Attività di ricerca*

Nell'anno 2016 sono proseguite tutte le attività riguardanti la caratterizzazione molecolare di CSC, l'identificazione di nuove strategie terapeutiche per i tumori del colon-retto, del polmone, del rene e della mammella e la messa a punto di nuovi modelli sperimentali per lo studio, la diagnosi e la terapia dei tumori solidi. Inoltre, sono state iniziate nel corso del 2016 nuove linee di ricerca riguardanti:

- isolamento e analisi di cellule tumorali circolanti (CTC) da pazienti con tumore del colon-retto.
- studio del complesso biochimico e dei meccanismi molecolari a valle dell'attivazione di PD1 nella soppressione della risposta immunitaria contro i tumori e la generazione di cellule T con recettori chimerici innovativi diretti contro le cellule tumorali.
- stimolazione di attività antitumorale con meccanismi immunomediati attraverso l'ottimizzazione di vettori lentivirali-CAR-T in ambiente pre-clinico e GMP.
- ingegnerizzazione di linee cellulari isolate da tumore del colon-retto con bioindicatori per studi di farmacoresistenza e analisi di *pathway* dei segnali di sopravvivenza e apoptosi.
- studio e *targeting* farmacologico delle CSC quiescenti del cancro del colon-retto.

### *Attività istituzionali*

Nel corso del 2016 sono state espletate dal personale del Reparto valutazioni tecnico-scientifiche nell'area della sperimentazione animale.

### *Attività di formazione*

Il Reparto è stato accreditato per la partecipazione al progetto “Alternanza scuola-lavoro” del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, nel corso del quale vengono tenuti presso l'ISS corsi di formazione per studenti delle scuole superiori. Il personale del Reparto ha partecipato ad eventi formativi di varia natura, dalle giornate AIRC nelle scuole a corsi di alta formazione presso altre Istituzioni.

## **Reparto Cellule staminali ed endotelio**

L'attività svolta dal Reparto ha riguardato alcuni filoni di ricerca.

Nello specifico, si è occupato dell'effetto indotto dalle cellule di adenocarcinoma di colon sulle cellule del microambiente circostante, nell'ambito dell'innovativo studio dei tumori come malattie di sistema. Lo studio ha portato ad una pubblicazione sulla rivista *Oncotarget*. Sempre utilizzando le MSC di colon, isolate negli anni passati, è stata inoltre pubblicata una review sulla funzione delle MSC di colon nel sistema immunitario. Infatti le MSC di colon risultano alterate nella malattia di Crohn, un processo infiammatorio cronico dell'intestino, e la alterazione di queste cellule induce stimolazione cronica del processo infiammatorio che progredisce in neoplasia. Le MSC di colon vengono regolate dai microRNA 204&211 nei

differenziamenti, mediante la modulazione della proteina RUNX2, e i risultati relativi sono in grado avanzato di pubblicazione. Il Reparto ha inoltre collaborato con ricercatori ISS, individuando le MSC di midollo osseo come la sede di sequestro dei gametociti della malaria. I dati sono in corso di pubblicazione.

Sono continuati gli studi sulle cellule staminali normali isolate dal sangue di cordone ombelicale e sulle cellule staminali patologiche isolate da leucemie e mielo-displasie. Una prima sezione della ricerca è stata dedicata allo sviluppo di un modello preclinico d'induzione di stress ossidativo in cellule di (LAM) leucemia mieloide acuta. In questa serie di studi sono stati utilizzati l'acido ascorbico (vitamina C) ad alte dosi e il triossido d'arsenico. Lo scopo dello studio è consistito nel definire: 1) il tipo di LAM studiate all'esordio, più sensibili allo stress ossidativo indotto da acido ascorbico e arsenico; 2) la dimostrazione che anche il compartimento leucemico staminale, utilizzando cellule CD34+ isolate dalla leucemia, così come cellule leucemiche chemoresistenti derivate da pazienti in ricaduta, sono sensibili a questi due agenti; 3) il meccanismo d'induzione della morte cellulare, con l'identificazione dei principali bersagli biochimici. In parallelo, sono stati condotti studi miranti a valutare la capacità dell'acido ascorbico utilizzato a basse dosi (0,1-0,3 mM), di agire come agente stimolante una rimodulazione epigenetica attraverso attivazione dell'enzima TET2; gli studi condotti in tal senso hanno consentito di dimostrare che l'acido ascorbico a basse dosi agisce in sinergismo con l'acido retinoico o con inibitori della lisina de-metilasi 1 nell'indurre il differenziamento cellulare di leucemie mieloidi acute.

Un altro filone di ricerca ha riguardato l'identificazione, la caratterizzazione e il differenziamento di rare cellule progenitrici dell'endotelio presenti nel sangue di cordone ombelicale umano. In particolare è stato dimostrato che mezzo condizionato di cellule endoteliali mature, favorisce e supporta in maniera sorprendente, la crescita di progenitori endoteliali da cellule CD34+ isolate da cordone ombelicale umano.

È stato da noi dimostrato che l'effetto angiogenico sia correlato alla presenza in questo mezzo condizionato, di fattori solubili o presenti in vescicole endoplasmatiche, chiamati esosomi, rilasciati alle cellule vicine. Questi risultati sono molto importanti per le potenziali implicazioni terapeutiche nelle condizioni patologiche che riguardano il sistema endoteliale.

È stato infine scoperto che il PDGFR- $\alpha$  inibisce la crescita del melanoma attraverso l'interazione fra CXCL10 e iP-10.

## Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

I pazienti  $\beta$ -talassemici sono caratterizzati da un'alta incidenza di eventi trombotici ed è stato identificato uno stato di *ipercoagulabilità* (attivazione cronica piastrinica con rilascio di svariate proteine immunitarie e infiammatorie). Tale stato di *ipercoagulabilità* è una complicazione comune a varie patologie infiammatorie, dismetaboliche e neoplastiche e può portare ad eventi trombotici spesso letali. Nel corso dell'anno è stato condotto uno studio per analizzare l'espressione e la modulazione di biomarcatori dell'attivazione piastrinica e infiammatori nei megacariociti e nelle piastrine di pazienti talassemici (CD62, CD42, CD63, CD40 e CD40L). In particolare, i risultati ottenuti hanno dimostrato un incremento dell'espressione piastrinica di CD40L in questi pazienti rispetto ai donatori sani, ancor più evidente nel fattore solubile (sCD40) presente nel plasma. Questi dati, sia a livello proteico che di mRNA, sono stati confermati anche sui megacariociti differenziati *in vitro* dai progenitori ematopoietici CD34+ isolati dal sangue periferico di soggetti talassemici e sani dimostrando per la prima volta che i megacariociti sintetizzano alti livelli di CD40L e trasferiscono sia la proteina che l'mRNA nelle piastrine. Tale studio può portare a nuove strategie terapeutiche con la finalità di ridurre l'elevato rischio trombotico in questi pazienti.

Nell'ambito degli studi sulla regolazione del metabolismo del ferro, si è proceduto all'identificazione di nuovi determinanti genetici in grado di interferire significativamente con la penetranza, la progressione e le complicazioni nelle sindromi ematologiche da sovraccarico di ferro ed è stato valutato il ruolo delle varianti del gene della Ferroportina (FPN1). Questo studio, utilizzando le più recenti tecniche di sequenziamento genico, ha portato all'identificazione di biomarcatori da utilizzare a scopo preventivo nella medicina individualizzata. In particolare, l'analisi mutazionale del promotore del gene FPN1 ha evidenziato variabilità a livello di due microsattelliti e di 20 siti polimorfici a singolo nucleotide (SNPs) in pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia, emocromatosi ereditaria e iperferritinemia. L'analisi di associazione ha dimostrato l'esistenza di 10 aplotipi dei quali tre (a1, a5, a8) sono prevalenti e rappresentano circa l'80% del totale. Inoltre, ulteriori studi funzionali hanno dimostrato una diminuzione del 50% nella risposta ai livelli di eme intracellulare per quanto riguarda la zona del promotore che porta le variazioni a singolo nucleotide caratteristiche dell'aplotipo a1. A lungo termine, questo tipo di approccio potrebbe portare alla identificazione di specifiche interazioni tra il background genetico e i fattori ambientali che già si conoscono e che sono ritenuti rilevanti in questo tipo di malattie.

Per quanto riguarda lo studio dei microRNA (miR), è proseguito lo studio dell'espressione di un pannello di miR, noti per essere differenzialmente espressi tra tessuti normali e Glioblastoma Multiforme (GBM), in una collezione di 24 linee staminali-tumorali purificate da tessuti di pazienti affetti da GBM rispetto a linee di cellule staminali neurali normali. I risultati ottenuti confermano che il miR-135b è quello maggiormente down-regolato nelle linee staminali di glioblastoma e che la sua espressione indotta determina un significativo decremento nella loro proliferazione, migrazione e capacità clonogenica confermando la sua potenzialità come anti-oncogene e come agente terapeutico nel trattamento del GBM.

Nell'ambito dei progetti riguardanti lo studio e la caratterizzazione delle CSC di colon, è proseguita la produzione e la validazione di nuove CSC da pazienti; è stato eseguito uno screening di farmaci su pannelli di CSC caratterizzate mutazionalmente (exome sequencing) nonché lo screening di attivazione di pathways mediante analisi di fosfoproteomica e l'integrazione dei dati.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

- Espletamento di numerose pratiche di comma C in campo ematologico e onco-ematologico concernenti controlli e pareri di competenza sulla sperimentazione di fase 1 e 2 di nuove specialità medicinali.
- Espletamento di numerose autorizzazioni alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8-9 del DL.vo 116/1992.

## **Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche**

L'attività 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 due geni responsabili, quando mutati, di encefalopatie a esordio precoce (TBCD e TBCE). Studi di oncogenomica sono stati diretti alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CSC. Infine, l'attività di ricerca è stata rivolta allo studio di mutazioni nel gene della prosaposina.

## Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Nel corso del 2016 l'attività del Reparto si è focalizzata sulla sperimentazione in ambito oncologico preclinico e sull'insufficienza renale cronica.

La collezione di CSC derivate da carcinoma del colon-retto e da glioblastoma è stata ulteriormente incrementata grazie alla continua collaborazione con l'Anatomia Patologica dell'Ospedale Sant'Andrea dell'Università Sapienza di Roma e con la Neurochirurgia del Policlinico Gemelli dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Delle linee da carcinoma del colon-retto è stata eseguita una caratterizzazione molecolare di un numero selezionato di geni mediante tecniche di next generation sequencing in collaborazione con gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Regina Elena. Ne sono scaturite informazioni sulle mutazioni presenti in geni ritenuti determinanti per lo sviluppo e la progressione del carcinoma del colon utili alla definizione di modelli preclinici per la sperimentazione di terapie a bersaglio e all'interpretazione dei risultati. Come prosecuzione del progetto EuroTransBio Colcab condotto in collaborazione con un'azienda italiana, Exiris Srl, e una tedesca, Aldevron, sono stati analizzati altri ibridomi ed è stato perfezionato un accordo di cessione dell'uso delle conoscenze acquisite in collaborazione con Exiris a fronte della previsione di royalties.

Anche nel 2016 con il coinvolgimento della sezione di proteomica a fase inversa (RPPA), è proseguita la valutazione di library di farmaci a bersaglio molecolare commercialmente disponibili. Tra questi è stato selezionato un derivato della staurosporina, inibitore della risposta al danno del DNA mediato da Chk1, che ha dimostrato di ridurre la crescita di cellule staminali di carcinoma del colon-retto e di potenziare l'attività dell'irinotecano sia *in vitro* sia *in vivo*.

Per quanto riguarda la sperimentazione sulle CSC di glioblastoma multiforme sono state studiate le modifiche funzionale e dell'espressione genica in modelli *in vitro* e *in vivo* a seguito di esposizione ad anticorpi anti-VEGF, approvati per la terapia del glioblastoma negli USA ma non in Europa. Sono proseguiti gli studi sull'espressione dei microRNA e sulla rilevanza prognostica di signature di espressione di micro RNA è stato pubblicato il lavoro descritto nella precedente rendicontazione relativo alla classificazione in diversi sottogruppi con significato prognostico sulla base dell'analisi dell'espressione genica, del pattern di fosforilazione di proteine di segnale e del profilo metabolico, studiato in collaborazione con un gruppo del Dipartimento TES. È stato anche pubblicato il lavoro sul ruolo del miR135b nelle cellule staminali di glioblastoma nelle quali riduce la capacità di proliferare e di migrazione *in vitro*. Sono stati inoltre effettuati studi sulla radiosensibilità di linee con diverso profilo metabolico alla radioterapia con raggi gamma e con ioni o atomi di carbonio che tuttora proseguono in collaborazione con un gruppo del Dipartimento TES.

Nell'ambito della ricerca sull'insufficienza renale cronica, nel corso dell'anno 2016 è stato concluso lo studio relativo alla valutazione degli effetti a breve e lungo termine dell'utilizzo di membrane dialitiche ad elevata permeabilità sui livelli plasmatici di composti tiolici, liberi e coniugati, quali indicatori surrogati di stato di stress ossidativo e dismetabolico nel paziente uremico in trattamento emodialitico cronico. Inoltre è stata valutata la diversa capacità di procedure e membrane dialitiche di mantenere i livelli di vitamine anti-ossidanti nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. Tale studio è stato condotto in collaborazione con 19 centri dialisi dell'SSN e con aziende biomedicali del settore.

Alle attività di ricerca proprie del Reparto si sono associate le collaborazioni con diversi gruppi principalmente del dipartimento EOMM ma anche di altri gruppi dell'istituto ed esterni, in citofluorimetria e citometria di massa. Una di queste collaborazioni con gruppi europei ha consentito la partecipazione alla ideazione e presentazione del progetto HERCULES che ha ricevuto il finanziamento nell'ambito del programma Horizon 2020 dell'Unione Europea. Il

progetto ha avuto inizio nel gennaio del 2016 e sono stati analizzati 10 campioni ottenuti da pazienti con carcinoma sieroso dell'ovaio ad alto grado mediante citometria di massa.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale sono stati redatti 24 pareri per la Commissione per la Sperimentazione Clinica di Fase I.

## Reparto Immunoregolazione

Il Reparto svolge attività di ricerca riguardante principalmente la caratterizzazione 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.

### *Attività di ricerca*

- Studi sul ruolo del tessuto adiposo e della dieta nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune (in collaborazione con Dipartimento SPVSA, Università di Padova, e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).
- Studio degli effetti del microambiente degli adipociti sulle cellule epiteliali intestinali e le cellule dell'immunità innata (in collaborazione con Dipartimento SPVSA).
- Modelli sferoidi 3D di Caco-2 (adenocarcinoma umano colon-retto) per studi di cross-talk tra il tessuto adiposo e l'epitelio intestinale nella patogenesi del tumore del colon-retto.
- Recettori degli estrogeni come regolatori dell'omeostasi intestinale e dello sviluppo di malattie infiammatorie croniche (in collaborazione con Dipartimento BCN).
- Studi sul ruolo delle interazioni precoci di HIV-1 con cellule bersaglio (cellule dendritiche, macrofagi, cellule epatiche stellate), determinanti critici nella patogenesi dell'AIDS (in collaborazione con l'Università di Firenze).
- Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 e dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione di fattori di restrizione cellulari nell'infezione da HIV-1 (in collaborazione con Dipartimento del Farmaco e UCLA, USA).
- Valutazione di approcci terapeutici di blocco di CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1 (in collaborazione con Dipartimento del Farmaco e Tobira Therapeutics, USA).
- Studio del cross-talk tra CCL2/CCR2 e il sistema della Vitamina D e della sua potenziale rilevanza nella patogenesi dell'infezione da HIV.
- Studio del ruolo del fattore di restrizione SAMHD1 nell'infezione da HCMV (in collaborazione con Università "Sapienza" di Roma).
- Studio del ruolo della proteina legante la vitamina D (DBP) nel regolare la biodisponibilità della 25(OH)D, il principale metabolita circolante della vitamina D, e la sua attività immunomodulatoria (in collaborazione con Policlinico Umberto I, Roma).
- Studio del cross-talk tra l'interferone di tipo I e la vitamina D, e della sua potenziale rilevanza nella patogenesi delle interferonopatie, una classe emergente di patologie mendeliane.
- Ruolo del fattore trascrizionale STAT3 nella regolazione del differenziamento e dell'attivazione delle cellule dendritiche.
- Studi con sferoidi 3D di melanoma mirati a determinare come distinti pattern mutazionali dei melanomi correlano con il loro grado di radiosensibilità, immunogenicità, e specifiche "signature" metabolomiche (in collaborazione con CNR-Sassari, Policlinico A. Gemelli, Roma e Istituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale, Napoli).

#### Attività di formazione

- Corso di alta formazione professionale in “Aspetti molecolari di prevenzione e salute” in collaborazione con il CNR-ISOF Bologna gennaio-novembre 2016.
- Formazione di 2 studenti per la preparazione della tesi sperimentale del Corso di Laurea in Scienze Biologiche (Università Tor Vergata, Università Roma Tre) e di 2 dottorandi della Scuole di Dottorato in: Scienze Immunologiche, Ematologiche e Reumatologiche – Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica, Università di Roma “Sapienza” e di 1 borsista ISS.

#### Progetti di ricerca attivi nel 2016

- “CCL2/CCR2 blocking: molecular insight into a potential therapeutic strategy against HIV replication” Ministero della Salute-Bando Ricerca Finalizzata 2011-2012.
- “Predicting tumor development risk by an integrated approach linking diet-related inflammation to colon cancer”. Associazione Italiana Ricerca sul Cancro.

### Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- 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” (AIRC 11610);
  - “Dissecting IL-33/ST2-dependent pathways in antitumor immune response to melanoma” (AIRC 14297);
  - “Cell-on-chip technology as a novel tool to investigate the crosstalk between cancer and immune cells: role of the transcription factors Interferon Regulatory Factor 1 and 8 (IRF1, IRF8) in melanoma as a model system” (RF-2011-02347120).

In dettaglio:

- Valutazione dell’attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e IFN-I su linee cellulari e staminali di CRC e in modelli *in vitro* e *in vivo* di melanoma murino e umano, anche mediante uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e *imaging* in real-time. (Collaborazioni: Università Cattolica; CNR-IFN; Università Campus Biomedico);
- Valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane nella correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali e dell’attività antitumorale di terapie dirette al blocco del recettore CXCR4 (Collaborazione Istituto Nazionale Tumori-IRCCS “Fondazione G. Pascale”);
- Studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane;
- Studio del ruolo dei segnali mediati dall’IFN-I nella funzione di cellule dendritiche in pazienti con infezione da Micobatterio della tubercolosi latente e attiva (collaborazione Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani);
- Studio del cross-talk tra cellule dendritiche umane e tumore del colon retto “on-chip”, mediante l’utilizzo di dispositivi 3D di microfluidica, microscopia confocale e algoritmi matematici (collaborazione CNR; Università “Sapienza”; Università Tor Vergata);
- Studio per il miglioramento della funzione di cellule dendritiche umane mediante farmaci epigenetici e over-espressione di IRF-8 e IRF-1;
- Studio dei segnali indotti da farmaci con attività antitumorale, quali pirimetamina, romidepsina e interferone, con particolare attenzione al fattore di trascrizione IRF-8 e alle modificazioni epigenetiche, nel cancro del colon-retto e nel melanoma;

- Studio delle differenze di genere dei parametri immuno-oncologici e della risposta ad immunoterapia nel melanoma e nel cancro del polmone attraverso modelli pre-clinici murini e umani (Collaborazione Azienda Ospedaliera Sant’Andrea/Università Sapienza; Istituto Nazionale Tumori-IRCCS “Fondazione G. Pascale”);
- Studi dell’attività antitumorale di IL-33 in modelli di melanoma primario e metastatico murino B16.F10 (Collaborazione con Dipartimento MIPI; Università “Sapienza”);
- Studi preliminari sul ruolo degli esosomi nel processo metastatico del melanoma;
- Studi preliminari sulle interazioni tra MSC umane con sferoidi tumorali;
- Studi sull’attività anti-tumorale dell’enzima SCD5 nel cross-talk tra melanoma e cellule immuni mediante uso di dispositivi microfluidici;
- Studi sugli effetti di polimorfismi genici rilevanti nella risposta clinica alle antracicline, in pazienti con carcinoma mammario o del colon, nel cross-talk tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici (Collaborazione con Institut Gustave Roussy, Parigi, FR; IRE; CNR-IFN).

*Ulteriori studi svolti dal Reparto*

- Ruolo dei recettori beta-adrenergici nella risposta antitumorale contro il melanoma e nel controllo della neovascolarizzazione;
- Studio dell’autofagia per contrastare la morbilità cardiovascolare e la cachessia associata a chemioterapia;
- Verifica dell’efficacia di Vaccini anti-tumorali terapeutici per il trattamento di pazienti affetti da linfoma indolente. Gli studi *in vitro*, svolti con campioni biologici (linfonodi, sangue periferico) ottenuti da donatori sani e pazienti hanno confermato che i vaccini, basati sull’impiego di IFN-DC, sono in grado di indurre una potente risposta immune di tipo Th1 e l’attivazione/espansione di cellule NK dotate di attività tumoricida (collaborazione Ospedale Sant’Andrea);
- 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) e immunizzati con IFN-DC caricate con lisati di cellule di Linfoma Mantellare indotte in apoptosi con RA (9-cis-retinoic acid) + IFN-alpha (collaborazione Centro di Riferimento Oncologico IRCCS Aviano).

*Attività dell’officina farmaceutica FaBioCell*

- Produzione di farmaci cellulari per il trattamento dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche “IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial. (NLH-IFNDC-2)” (collaborazione Azienda Ospedaliera Sant’Andrea, Roma) e “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” (Collaborazione Università “Sapienza”, Roma).

*Attività di coordinamento della seguenti piattaforme nell’ambito di reti di infrastrutture:*

- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura europea EATRIS.
- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura italiana A-IATRIS.
- Coordinamento e svolgimento delle attività WP2 e WP5 nel progetto FP7 “European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases” (EURIPRED n° 312661) incentrate (WP2) sulla compilazione di un catalogo di progetti di ricerca, società scientifiche, fondazioni e conferenze relative alle malattie legate alla povertà, sia in

Europa che a livello internazionale. Le informazioni contenute nel catalogo sono il risultato di un sondaggio condotto on-line fra i partecipanti alla piattaforma EURIPRED.

- Partecipazione al “Network Coordination Unit (NCU) del progetto TRANSCAN-2, progetto europeo incluso nella rete ERA-NET.

#### *Attività istituzionale e di controllo*

Attività di valutazione delle “Autorizzazioni in deroga sperimentazione animale: valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’art.31, comma 3”.

#### *Formazione e divulgazione*

- Attività di formazione per lo svolgimento di lauree magistrali.
- Attività di formazione nell’ambito del progetto “Alternanza Scuola-Lavoro”; Percorso BC11: Immunoterapia dei tumori: controllo delle cellule tumorali attraverso il sistema immunitario.
- Notte Europea dei Ricercatori: V2 Dall’isolamento alla coltura di cellule del sistema immunitario e di cellule tumorali: la ricerca nel campo dell’oncoimmunologia.

## **Reparto Lipidi e arteriosclerosi**

### *Missione*

Rimane invariato il tema di ricerca nell’ambito della biologia cellulare che il Reparto ha perseguito negli anni trascorsi ovvero lo studio dell’organizzazione molecolare di alcuni compartimenti di membrana necessari sia alla formazione del signaling cellulare che della comunicazione cellula-cellula. Questi sono rispettivamente rappresentati dai microdomini di plasma membrana noti come caveole e raft o dalle vescicole di secrezione che governano la trasmissione di messaggi intracellulari tramite esosomi ed ectosomi. La nostra perseveranza nello studio di queste microRegioni cellulari è dovuta all’importanza regolativa sottesa nei meccanismi molecolari in esse inclusi. Variazioni o alterazioni associative dovute alla presenza assenza di specifiche proteine, lipidi o molecole ribonucleiche determinano in questi organelli malfunzionamenti sia strutturali che regolativi di importanti funzioni cellulari. L’indagine attenta di tali anomalie molecolari può risultare decisiva nella ricerca traslazionale che comprende una vasta gamma di patologie umane dal tumore alle degenerazioni neuronali quale l’Alzheimer.

## **Reparto Metodologie trasfusionali**

### *Missione*

In accordo con quanto previsto nel Regolamento di organizzazione e funzionamento dell’ISS, il Reparto ha svolto attività di ricerca nel campo dell’oncologia e dell’ematologia. Il Reparto ha sviluppato linee di ricerca scientifica sui meccanismi di interazione tra cellule sane e tumorali utilizzando le cellule mesenchimali stromali (MSC) in studi di interazione con CSC e per valutare gli effetti delle particelle cariche, utilizzate nella radioterapia dei tumori, sulle cellule sane. Nell’ambito della ricerca istituzionale, il Reparto si è occupato del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite e dell’emissione di valutazioni e pareri sui farmaci emoderivati e ricombinanti.

### *Attività di ricerca scientifica*

I principali progetti di ricerca sono stati relativi a:



- Studi *in vitro* e *in vivo* sul ruolo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) nell'interazione con il tumore e con le CSC.

Le MSC, cellule stromali/staminali, sono cellule multipotenti che possono essere isolate da numerosi tessuti fetali e adulti, capaci di differenziare in numerosi lineages e di migrare verso sedi di infiammazione/tumore; hanno proprietà anti-infiammatorie, immunomodulatorie e secernono citochine e fattori di crescita che mediano numerosi effetti paracrini. In particolare, sono state utilizzate le MSC isolate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MSC), che hanno il vantaggio di provenire da un tessuto che viene raccolto in maniera meno invasiva rispetto ai tessuti adulti.

L'interazione delle MSC con CSC polmonari (LCSC) derivate da adenocarcinoma (AC) e da carcinoma squamoso (SCC) ha evidenziato un effetto divergente, mediato da fattori paracrini: proliferativo sulle cellule di adenocarcinoma e inibente sulle cellule di carcinoma squamoso. Tale risultato è stato verificato anche *in vivo*, mediante esperimenti di xenotrapianto in NOD/SCID inoculati con AC-LCSC/WJ-MSC: i tumori indotti erano significativamente più grandi di quelli indotti dalle sole AC-LCSC. Al contrario, non sono state osservate differenze significative nella grandezza dei tumori nei topi inoculati con SCC-LCSC/WJ-MSC e in quelli inoculati con SCC-LCSC.

- Ruolo del pathway di MEK/ERK sulle CSC nel rhabdomyosarcoma embrionale.

Questo studio è stato svolto in collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate dell'Università di L'Aquila. È stato dimostrato il ruolo del pathway di MEK/ERK nel controllo del fenotipo "staminale" in un modello di rhabdofere (RD) derivate da rhabdomyosarcoma embrionale (ERMS), il più importante tumore dei tessuti molli nel bambino. Infatti, il trattamento con U0126, inibitore di MEK/ERK, inibiva la componente "stem like" del rhabdomyosarcoma embrionale, effetto amplificato dal trattamento combinato con la radiazione. Anche *in vivo* è stato osservato un ritardo nell'insorgenza del tumore e una riduzione della sua massa quando le RD erano trattate con U0126 e trapiantate in topi NOD/SCID. La somministrazione intraperitoneale di U0126, nei topi con tumori derivati da RD, inibiva la crescita tumorale. L'inibizione del pathway di MEK/ERK in combinazione con la radioterapia tradizionale potrebbe rappresentare una strategia terapeutica contro le CSC di ERMS, resistenti alle tradizionali terapie oncologiche.

- Studi degli effetti delle particelle cariche, utilizzate in ambito biomedico, sulle cellule normali.

In collaborazione con il Dipartimento TES, ISS/INFN, sono continuati gli studi per valutare gli effetti collaterali della radioterapia utilizzata in ambito oncologico sul tessuto sano. Sono state impiegate radiazioni con vari ioni e studiati gli effetti di dosi moderate/basse in WJ-MSC. Sono state considerate condizioni di esposizione legate a trattamenti tipici dell'adroterapia (esposizioni acute presso gli acceleratori del CNAO di Pavia, INFN di Legnaro e Catania) e della medicina nucleare con radioemittitori alfa di nuova generazione (esposizioni protratte presso *facility* in ISS).

È stata osservata una significativa riduzione della proliferazione delle WJ-MSC con un accumulo delle cellule nella fase G2/M, dipendente dalle dosi di radiazioni e dal tipo di esposizione con cui le cellule sono state trattate. Parallelamente, studi di apoptosi e senescenza hanno evidenziato un invecchiamento prematuro delle WJ-MSC.

#### *Attività di ricerca istituzionale*

L'attività di ricerca istituzionale si è articolata su quattro aree principali:

- Valutazione di sicurezza e qualità dei dossier dei farmaci emoderivati. Il Reparto ha svolto un'importante attività di valutazione relativa alla qualità dei dossier di farmaci

emoderivati, nell'ambito della convenzione ISS/AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente: Procedure europee e nazionali, distinte in Nuove AIC, Variazioni all'AIC, rinnovo di AIC.

- Valutazioni della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione/esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012).
- Valutazione e pareri su farmaci di nuova istituzione, nell'ambito della sperimentazione clinica di fase I. I pareri hanno riguardato qualità e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite; valutazione dei protocolli clinici per terapie geniche di pazienti con alterazioni della componente piastrinica del sangue e con altre patologie del sistema ematopoietico.
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), attivo dal 2006 e inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono stati rivalutati i dati epidemiologici sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicanze delle terapie, in particolare infezioni e comparsa di anticorpi inibitori, e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento per l'anno 2014. I dati disponibili sono relativi a circa il 90% dei Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale e forniscono un quadro informativo completo della popolazione emofilica a livello regionale e nazionale.

## **Reparto Oncologia medica**

La missione del Reparto consiste nello svolgere attività di ricerca e di natura istituzionale nell'ambito di varie problematiche oncologiche di tipo sperimentale e medico.

### *Attività istituzionale*

Per quanto riguarda l'attività di tipo istituzionale essa consiste nella partecipazione come membro/esperto e come supervisore di tutto il settore oncologico della commissione di comma c, come esperto nel settore oncologico ed esperto della valutazione e monitoraggio degli emoderivati. È importante sottolineare che l'attività svolta nell'ambito della valutazione degli studi di fase I del settore oncologico è un'attività strategicamente importante nell'ambito dell'ISS in quanto consente di garantire una supervisione di tutte le sperimentazioni cliniche in questo settore, tenendo presente che esse rappresentano la maggioranza (>90%) degli studi clinici di fase I. Viene inoltre fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la formulazione di pareri motivati in merito alle richieste di autorizzazione in deroga (art. 31 del DL.vo 26/2014) sulla sperimentazione animale.

### *Attività di ricerca*

Per quanto riguarda l'attività di ricerca essa viene svolta nell'ambito del Reparto sia attraverso progetti condotti in maniera del tutto autonoma, sia attraverso progetti realizzati in collaborazione con altri reparti del Dipartimento EOMM e altri Dipartimenti/Centri dell'ISS.

L'attività di ricerca svolta 2016 è stata rivolta innanzitutto alla prosecuzione e completamento di tutte le ricerche già intraprese nel 2015.

Particolare enfasi è stata rivolta allo studio della basigina (CD147), una proteina di membrana appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline. Il CD147 svolge molte importanti funzioni e agisce da induttore extracellulare delle metalloproteasi e recenti studi ne hanno dimostrato la forte espressione nel mieloma multiplo, dove questa proteina, quando attivata dalla ciclofilina A prodotta dalle cellule endoteliali midollari, induce colonizzazione e proliferazione di cellule mielomatose nel midollo osseo. Gli studi già intrapresi e poi ultimati nel 2016 hanno implicato lo studio dell'espressione e della funzione di CD147 nelle leucemie

acute mieloidi (LAM). I risultati già ottenuti mostrano una deregolazione del CD147 in molte LAM e supportano l'ipotesi che l'overespressione del CD147 possa avere un significato prognostico. Al tempo stesso, il CD147 potrebbe rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico in queste leucemie.

L'attività di ricerca prevista nel 2016 è nel segno della continuazione di quella svolta nel 2015, con particolare enfasi rivolta alla definizione molecolare dei due sottotipi di glioblastoma precedentemente identificati, nel tentativo d'identificare bersagli molecolari terapeuticamente rilevanti e trasferibili alla sperimentazione clinica.

Sono state svolte anche attività di ricerca lungo tre filoni. Un primo filone di ricerca è stato dedicato allo sviluppo di un modello preclinico d'induzione di stress ossidativo in cellule di LAM. Lo scopo dello studio è consistito nel definire: (A) il tipo di LAM più sensibili allo stress ossidativo indotto da acido ascorbico e arsenico; (B) la dimostrazione che anche il compartimento leucemico staminale, così come cellule leucemiche chemoresistenti derivate da pazienti in ricaduta sono sensibili a questi due agenti; (C) il meccanismo d'induzione della morte cellulare, con identificazione dei principali bersagli biochimici. In parallelo, sono stati condotti studi miranti a valutare la capacità dell'acido ascorbico, a basse dosi (0,1-0,3 mM) di agire da agente stimolante una rimodulazione epigenetica attraverso attivazione dell'enzima TET2. Un secondo filone di ricerca è stato concentrato sullo studio della deregolazione di due importanti fattori trascrizionali, HHEX e FOXP1, nelle LAM e nelle sindromi mieloproliferative. Nell'ambito di questo filone di ricerca sono stati ottenuti numerosi risultati che supportano l'esistenza di una deregolazione di questi due fattori trascrizionali nelle LAM. Le ricerche svolte nel 2016 da un lato mirano a definire i meccanismi molecolari responsabili di questa deregolazione e dall'altro hanno consentito di mostrare le conseguenze funzionali di questa deregolazione e il loro ruolo patogenetico (avvalendosi dello studio di una serie di modelli sperimentali e di tecniche di silenziamento e di overespressione genica). Infine, il potenziale impatto prognostico è in corso di valutazione su un'ampia casistica di pazienti. Il terzo filone di ricerca è stato indirizzato alla caratterizzazione di una serie di linee cellulari di cellule staminali ovariche isolate nel nostro laboratorio. In particolare, questa caratterizzazione si è avvalsa di una tecnologia particolare messa a punto nel nostro Dipartimento, la citometria di massa. Questo tipo di analisi ha consentito di ottenere informazioni accurate sui vari pathways metabolici, di cell signaling, di proliferazione, di resistenza all'apoptosi e di differenziazione attivati nelle linee di staminali ovariche, consentendo di ottenere risultati a livello della singola cellula. In questo studio particolare enfasi è stato rivolto alla valutazione di NOTCH e del suo signaling nelle cellule staminali di carcinoma ovarico allo scopo di documentare una deregolazione di questo pathway, di chiarire il ruolo patogenetico e d'identificare potenziali bersagli terapeutici.

## **Reparto Oncologia molecolare**

### *Attività di ricerca*

Nel 2016 i progetti del Reparto si sono focalizzati sull'identificazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza e della progressione tumorale allo scopo di identificare e validare biomarcatori con valore diagnostico e/o prognostico, eventualmente utilizzabili come target terapeutici. Abbiamo effettuato i nostri studi principalmente su modelli tumorali di melanoma umano e murino, ma anche su sarcoma di Ewing e carcinoma della mammella:

- L'evidenza che i microRNA possano funzionare come oncogeni o "tumor suppressor genes" ha generato enormi aspettative sul loro possibile utilizzo come marcatori diagnostici e/o prognostici nonché come agenti terapeutici. Sulla base di risultati da noi ottenuti in precedenza, i nostri studi sono proseguiti con la valutazione del possibile ruolo

sensibilizzante dei miR-126&126\* in combinazione con farmaci approvati e utilizzati nella terapia del melanoma, come il Vemurafenib, o farmaci da noi identificati attraverso lo screening di una libreria, come il PIK-75. La tripla combinazione (Vemurafenib/PIK-75/miR-126&126\*) ha prodotto risultati terapeutici interessanti *in vitro* e *in vivo*, portando all'identificazione di possibili geni target associati alla farmaco-resistenza nel melanoma.

- Studi di lipidomica nel melanoma. Approfondimenti sul ruolo antimetastatico della desaturasi SCD5 attraverso la reversione della transizione epitelio-mesenchimale e l'induzione di una spinta differenziativa confermata dall'espressione di geni chiave, quali MITF e Tirosinasi, e dal ripristino della risposta al trattamento con l'acido retinoico. Abbiamo inoltre dimostrato l'efficacia derivante dalla somministrazione diretta di acido oleico prodotto della reazione di desaturazione controllata da SCD5 e componente principale dell'olio di oliva.
- Studi morfologici e di immunoistochimica su melanomi murini originati da cellule B16, trattati con IFN1 e Decitabina (5-aza-2'-deoxycitidine) in collaborazione con il Dipartimento OMM.
- Studio dei meccanismi molecolari alla base degli effetti neuroprotettivi dell'acido eicosapentanoico e ruolo dei complessi proteici CREB-ID/E2A in collaborazione con l'ENS di Lione e l'Università "Sapienza" Roma.
- Valutazione del ruolo tumorigenico della glicoproteina CD99 e della funzione antitumorale del miR-34 nel sarcoma di Ewing. Studio del ruolo funzionale degli esosomi rilasciati da cellule silenziate per la proteina CD99 e possibile utilizzo terapeutico in collaborazione con lo IOR-Bologna.
- Studi di tissue microarray analysis mediante ibridazione in situ del miR-34a-5p su carcinoma della mammella a vari stadi, compresa l'analisi delle metastasi ossee, in collaborazione con l'Università di Milano.

#### *Attività istituzionale*

Partecipazione come "esperto" alla stesura di pareri per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I, nell'ambito della Commissione di Comma C.

## 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 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 e internazionali quali l'EMA (Londra) e l'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*, Strasburgo). Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e a procedure di mutuo riconoscimento.

Altre attività istituzionali del FARM includono:

- 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;
- 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;
- la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'AIFA è autorità competente nazionale.

## Resoconto attività 2016

Il Dipartimento ha svolto una consistente attività di consulenza altamente qualificata. Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM in collaborazione con Istituzioni Pubbliche nazionali e internazionali sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

FARM è stato anche impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare sull'uso di farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici, oltre che svolgere studi di 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, UNAIDS, Global Fund).

Per quanto riguarda i progetti di Ricerca, sia clinica che di base, FARM ha sviluppato, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, Aziende Sanitarie e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. L'attività di ricerca del FARM è stata principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; malattie di origine virale (in particolare HIV ed epatiti). 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.

## 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 istituzionale 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 istituzionale 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 MDOTT. 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 istituzionale 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*

- Individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.
- Fornire attività di consulenza e controllo per 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 1 (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 istituzionale 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'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 alla 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.
  - 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.

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

### *Missione*

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

### *Attività istituzionale e di controllo*

- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA).
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994 comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21/1/1992).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di Genere.

### *Convenzioni*

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

## **Reparto Qualità dei farmaci chimici: 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 istituzionale 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 registrativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier registrativi 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 registrativi.
- 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 registrativi 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 istituzionale 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 farmacotossicologica in ambito nazionale e europeo.
- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali.
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

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

#### *Missione*

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

#### *Attività di ricerca*

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

#### *Attività istituzionale e di controllo*

##### Fase I

- Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione Clinica di Fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 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'OECD *Test Guideline Program* 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 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 causate da qualsiasi agente, introdotto e diffuso sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario.

Il Dipartimento è stato istituito nel 2004 con la missione di “proteggere la popolazione umana dalle malattie infettive e trasmissibili di qualsiasi natura” nonché di “studiare le malattie immunomediate”. Nella forma, si tratta della fusione e rielaborazione dei compiti e delle funzioni che nel vecchio ordinamento dell’ISS erano svolte, talvolta in collaborazione ma più spesso in totale autonomia, dai singoli Laboratori di Batteriologia e Micologia Medica, Immunologia, Parassitologia, Virologia e in parte da Epidemiologia. Nella sostanza, si tratta dell’abolizione dei vecchi Laboratori fondati essenzialmente su criteri tassonomici-accademici e della costruzione di una struttura multidisciplinare con enfasi della missione sulla “protezione dalle malattie” piuttosto che sul mero studio degli agenti delle malattie.

I maggiori temi di ricerca affrontati riguardano:

- influenza e malattie infettive emergenti;
- malattie trasmesse da vettori ed entomologia medica;
- malattie prevenibili da vaccini;
- antibiotico resistenza;
- epatiti, HIV e MST;
- zoonosi e malattie trasmesse da alimenti;
- ricerca traslazionale sulle malattie infettive;
- allergie e autoimmunità.

Sulla base dei risultati di queste ricerche e delle conoscenze acquisite dalla più qualificata letteratura internazionale, il Dipartimento potrà fornire consulenze, pareri e controlli per il Ministero della Salute nei settori di competenza.

A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il Centro Operativo AIDS (COA), una Unità Operativa “Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)” collocata all’interno della Direzione del Dipartimento, diverse unità progettuali e Centri di riferimento, 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 altre organizzazioni, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali.

Il Dipartimento si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai disordini 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. Complementari alle attività di ricerca sono le attività di sorveglianza, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione e di comunicazione. 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.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016, il Dipartimento ha elaborato, coordinato e partecipato con i propri ricercatori e tecnici a progetti di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, sia nell'ambito del Ministero della Salute che di organismi di sanità pubblica internazionali.

Il Dipartimento ha anche organizzato programmi formazione, interna ed esterna, per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il Dipartimento ha pubblicato i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali accreditate e messo a disposizione di partner pubblici e privati i prodotti e/o tecnologie brevettate derivanti dai risultati dei progetti di ricerca.

Le attività del Dipartimento, nel corso dell'ultimo anno, si sono articolate all'interno di due grandi aree:

- 1) l'area della sorveglianza e della sanità pubblica;
- 2) l'area della ricerca traslazionale.

### *Attività di sorveglianza e sanità pubblica*

In anni recenti, il Dipartimento è stato particolarmente impegnato nell'identificazione e nel controllo di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti. In particolare, sono stati effettuati studi e interventi sulle infezioni da germi multiresistenti in terapia intensiva, nonché su epidemie comunitarie sostenute da agenti virali quali chikungunya e influenza A/H1N1 variante suina.

Oltre alla riemergenza del virus West Nile, che colpisce ogni estate in alcune aree del Paese, nel corso dell'ultimo anno sono state affrontate diverse emergenze, dalla meningite meningococcica alle arbovirosi da importazione, prima fra tutte quella dovuta al virus Zika. In particolare, l'emergenza causata dalla meningite meningococcica di sierogruppo C in un'area ristretta della Toscana che include Firenze, Empoli, Prato, Pistoia, Pisa/Livorno, ha determinato rilevanti problemi di sanità pubblica. Il Dipartimento, attraverso un accordo formale di collaborazione, ha supportato la Regione Toscana nella gestione del focolaio, confermando le diagnosi ed effettuando l'analisi completa del genoma dei germi isolati, nonché disegnando studi specifici (sulle catene di trasmissione/fattori di rischio e sui portatori) e suggerendo appropriate strategie vaccinali.

Le altre attività di sorveglianza, in gran parte coincidenti con le azioni centrali del CCM del Ministero della Salute (MdS) i centri di riferimento nazionali e internazionali, sono riassumibili come segue:

Malattie batteriche invasive (meningococco, <i>hemophilus influenzae</i> B, pneumococco)	ECDC
Antibioticoresistenza	ECDC
Resistenze a farmaci anti-tubercolari	ECDC/WHO
Gonococco resistente	ECDC
Morbillo e rosolia	WHO/ECDC
Influenza (Influnet)	ECDC/WHO
Arbovirus (dengue, chikungunya e West Nile) (Arbonet)	MdS/ECDC
Enterobatteri (Enternet)	ECDC
Difterite e pertosse	ECDC
Centro riferimento legionellosi	MdS/ECDC
HIV	ECDC
MST	ECDC
Epatiti virali	MdS/ECDC
Malaria e sorveglianza entomologica	MdS/ECDC

*Ricerca traslazionale*

Sono continuate le attività di ricerca sperimentale e traslazionale finanziate nell'ambito del progetto di ricerca finalizzato del Ministero della Salute, della EU, e di altri enti pubblici e privati. In particolare, si ricordano il progetto Heracles, finanziato nell'ambito del programma FP7, e i progetti su antibioticoresistenza e malaria finanziati nell'ambito del progetto OMICS del CNR/MIUR, nonché quelli finanziati dalla Regione Lazio.

*Attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione*

Oltre alle classiche attività di sorveglianza e di ricerca fondamentale/traslazionale, nel Dipartimento è presente una Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, composta da medici, psicologi, esperti in comunicazione, legali e collaboratori tecnici di ricerca che svolgono la loro attività nelle aree della ricerca, della prevenzione, della formazione, della consulenza e del coordinamento reti.

*Attività di ricerca*

- Studi e Progetti in ambito psico-socio-comportamentale, a livello nazionale e internazionale, svolti in collaborazione con Istituzioni Italiane ed Europee, nell'area delle Malattie Infettive con particolare riferimento a gruppi vulnerabili.
- Studi eziologici di popolazioni, con particolare riferimento a gruppi vulnerabili afferenti alla Medicina dei Servizi di Base, relativamente all'interazione tra agenti patogeni e fattori di rischio psico-socio-comportamentali.
- Studi finalizzati al contrasto della violenza di genere e alla definizione di strategie efficaci per la realizzazione di reti territoriali mirate alla prevenzione del fenomeno.

*Attività di consulenza*

- Consulenza scientifica in ambito governativo e non, su tematiche inerenti la prevenzione delle malattie infettive nella popolazione generale e in target specifici.
- Consulenza tecnico-scientifica per l'organizzazione e la gestione di servizi di counselling *vis à vis* e telefonico presenti all'interno di strutture pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato, su tematiche sanitarie emergenti.
- Consulenza specialistica per il Ministero della Salute su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling *vis à vis* e telefonico nell'ambito delle malattie infettive.
- Coordinamento Reti
  - *National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant*, network di oltre 80 esperti su tematiche inerenti la salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 13 Regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
  - ReTe AIDS, network di 19 Servizi Telefonici governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/counselling telefonico sull'infezione da HIV e sulle IST presenti sul territorio nazionale.
  - Rete Odontoiatria pubblica e HIV, network territoriale di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche verso cui tutti gli operatori sanitari possano indirizzare le persone con infezione da HIV, che necessitano di cure dentali.

In sintesi, il Dipartimento nel corso dell'anno 2016 ha confermato la sua elevata produttività e una grande capacità di attrarre fondi a livello nazionale e internazionale. È stata infine attivata una proficua discussione all'interno e all'esterno del Dipartimento stesso in vista della riorganizzazione che dovrebbe portare ad una maggiore integrazione fra microbiologia ed epidemiologia al fine di migliorare l'efficienza delle attività svolta nell'ambito della lotta alle malattie infettive a livello nazionale e internazionale.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Epatiti virali

#### *Attività di ricerca*

Il Reparto ha svolto nel 2016 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, epidemiologia molecolare, prevenzione e terapia 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 Paesi in via di sviluppo. In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

- *Epidemiologia molecolare*: infezioni da virus dell'epatite A (HAV), B (HBV), C (HCV) ed E (HEV) e circolazione di genotipi nei Paesi del Mediterraneo, Europa dell'Est e Balcani e in popolazioni a rischio infettivo (migranti, tossicodipendenti e detenuti).
- *Farmacoresistenza*: valutazione in pazienti naïve con infezione da HCV della frequenza di polimorfismi virali associati a fenomeni di resistenza ai nuovi farmaci antivirali.
- *Salute globale*: integrazione dei risultati provenienti dalle aree sanitaria, veterinaria e ambientale nel caso di infezioni da virus dell'epatite a trasmissione oro-fecale (HAV e HEV).
- *Genomica*: profili di microRNA (miR) nelle infezioni da virus dell'epatite, applicazioni nella diagnostica (infezioni HBV occulte e linfomi HCV-associati) e nella prognosi della terapia antivirale dell'infezione da HCV.
- *Diagnostici innovativi*: validità analitica e accuratezza nella diagnosi di infezioni virali rilevanti per la salute pubblica.

#### *Attività istituzionale*

- Sorveglianza e tipizzazione dell'epatite A in Campania nel corso di un'epidemia da consumo di frutti di mare.
- Sorveglianza virologica dell'epatite E in Italia. Accordo ISS-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).
- LNR per la sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali.
- Sezione IVD dell'Organismo Notificato 0373: 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 3/2/2009.
- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN: rilevamento di marcatori di infezione e tipizzazione molecolare dei virus dell'epatite A, B, C ed E in pazienti con infezione virale.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità di diagnostici per le epatiti virali.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.
- Pareri.

### 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). Una particolare competenza di questo Reparto è quella dell'utilizzo di metodi statistici per stimare l'incidenza e la prevalenza di malattie infettive, nonché del loro impatto sui servizi sanitari. Le

attività storiche del Reparto comprendono inoltre il coordinamento dell'*Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della sieroconversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l'effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. All'interno del Reparto è anche presente un'unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione 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 (MAECI) 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 si prefigge di studiare il rapporto ospite-patogeno che è alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive. Particolare attenzione viene dedicata ai meccanismi immuno-patogenetici e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la diagnosi, prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati all'assistenza.

Il Reparto si è occupato dello studio della 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 in corso di infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), *Bordetella pertussis*, *Neisseria species*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, Epstein Barr virus, HIV, HBV, HPV, Influenza virus, RSV, Chikungunya virus, HHV2, *Mycoplasma*, Pestivirus e Coronavirus. Inoltre sono state sviluppate strategie vaccinali preventive e terapeutiche in modelli preclinici, valutando approcci basati sull'utilizzo di diversi antigeni, delivery system e adiuvanti.

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 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) e in altri modelli animali di interesse veterinario;
- 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.

Le attività di ricerca sopra descritte sono state finanziate attraverso progetti nazionali e internazionali di cui 2 della comunità europea.

L'utilizzo di tali risorse economiche ha consentito di generare 20 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali (Impact factor medio 3,7), elaborati tecnici e 2 brevetti. Inoltre l'approfondita conoscenza delle problematiche connesse alla risposta immunitaria antinfettiva è un importante contributo ai compiti istituzionali dell'ISS quali consulenze e pareri che il gruppo ha fornito in relazione alla valutazione di conformità ai criteri di sicurezza ed efficacia di farmaci, vaccini e adiuvanti e alla valutazione di procedure terapeutiche sperimentali di fase preclinica e clinica.

Il settore dell'immunità anti-infettiva è complesso e in continua evoluzione ed è impensabile contribuire all'avanzamento delle conoscenze senza instaurare proficue collaborazioni, partecipazione a convegni e a consorzi internazionali. Nel dettaglio l'area immunità anti-infettiva attualmente si avvale della collaborazione di numerosi gruppi di ricerca sia all'interno dell'istituto che a livello nazionale con università, ospedali e altri istituti di ricerca nonché a livello internazionale.

## Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto è coinvolto in attività di sorveglianza, diagnosi, patogenesi e genomica 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* ed *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 delle attività del gruppo Eupertstain, supportate dall'ECDC, per l'armonizzazione di protocolli per la diagnosi della pertosse, e per la 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 Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (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 dagli LNR 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:
    - Malattia Invasiva da Meningococco
      - o Valutazione della relative potency del vaccino antimeningococco B tramite MATS-ELISA.
      - o Valutazione della durata di protezione dopo vaccinazione con il vaccino antimeningococco C.
      - o Analisi genomiche in caso di *outbreaks*.
    - *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici
      - o Analisi della diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente.
      - o Valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le modifiche molecolari responsabili della resistenza.
    - *Bordetella pertussis*
      - o Diagnosi molecolare rapida tramite realtime PCR.
      - o Analisi genomica dei ceppi di più recente isolamento per valutare la pressione selettiva esercitata dal vaccino acellulare.
    - Malattia invasiva da *H. influenzae*
      - o 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.
      - o Studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) di *H. influenzae* non capsulato circolanti in soggetti con malattia invasiva al fine d’identificare eventuali genotipi emergenti.
      - o Studio della sensibilità agli antibiotici e analisi dei meccanismi molecolari responsabili della resistenza.
    - 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.
- "Infezione e colonizzazione da patogeni multi-resistenti nell'anziano in residenze sanitarie assistenziali"
    - o Studio della frequenza di patogeni multi-resistenti (MDR) quali enterobatteri produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi e *Clostridium difficile* ipervirulento MDR, in infezioni batteriche in anziani presso Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).
    - o Studio della prevalenza di colonizzazione con patogeni MDR (enterobatteri produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi, *Clostridium difficile* ipervirulento MDR) in anziani presso RSA.
    - o Studio dei principali genotipi di patogeni MDR circolanti in ambito RSA.
  - 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 ed, 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 metagenomica. 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.
  - Pareri e consulenza
    - Valutazione dell'efficacia di Presidi Medico Chirurgici e prodotti biocidi.



## 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 cosiddetti atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, sorveglianza e controllo.

Le attività principali sono:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi 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 molecolari (PFGE, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse di sanità pubblica, in particolare: della tubercolosi MDR, dell'antibiotico-resistenza, della legionellosi, delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*, delle infezioni invasive da streptococchi di Gruppo A, C, G e neonatali da streptococco di Gruppo B. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono, ove richiesto, 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. Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti culture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- 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*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca che include ceppi caratterizzati a livello molecolare di specie rilevanti per le attività del Reparto, ceppi antibiotico-resistenti, inclusi ceppi farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia collezione 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-resistenza. Studio *in vitro* dell'attività antimicrobica di peptidi naturali e di sintesi e di oli essenziali. Studio dell'attività di disinfettanti di origine naturale nei confronti di *Legionella*.

## 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 immuni/autoimmuni, quali le malattie cardiovascolari ad eziologia aterosclerotica. 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 sulla caratterizzazione del potenziale allergenico di componenti vegetali e animali, 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 inalanti e alimentari di rilevanza clinica nella sensibilizzazione spontanea di pazienti allergici. In particolare, è in corso lo studio del potenziale allergenico di specie diverse di parassiti nematodi appartenenti alla Famiglia Anisakidae, mediante lo sviluppo di modelli murini *in vivo* di sensibilizzazione con larve o estratti delle specie esaminate valutando differenti vie di somministrazione. Gli endpoints presi in considerazione includono la risposta anafilattica *in vivo*, la risposta anticorpale (IgE, IgG1, IgG2a specifiche per antigeni del parassita) e la risposta cellulare (proliferazione e produzione di citochine da parte degli splenociti dei topi immunizzati e naive).

Sono stati svolti studi *in vitro* e *in vivo* (nel topo) che hanno individuato proprietà immunomodulanti nei confronti di cellule del comparto della immunità innata da parte di un allergene rilevante nell'area mediterranea (nCup a1). Sono in corso studi di valutazione del ruolo di tali attività nella modulazione della risposta immunitaria al melanoma murino (AIRC-Task5."Evaluation of the effect of allergy-induced IL-33/ST2 pathway in susceptibility to melanoma growth").

Sono in corso inoltre studi di bio-monitoraggio dell'inquinamento atmosferico urbano del comune di Firenze, per il suo impatto sulla salute, in riferimento alle malattie respiratorie croniche, mediante la caratterizzazione di alcune componenti allergeniche del particolato e la valutazione della sua attività pro-infiammatoria mediante studi *in vitro*.

L'attività di ricerca nel campo delle *malattie autoimmuni* comprende lo studio di patologie d'organo (diabete di tipo 1, tiroidite, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie infiammatorie croniche della cute, spondiloartropatie sieronegative) e di malattie sistemiche (Sclerodermia, lupus, artrite reumatoide). Nella malattie d'organo e sistemiche la ricerca è finalizzata allo studio nell'uomo dei meccanismi patogenetici responsabili di malattia. In particolare, gli studi sono focalizzati sull'individuazione degli autoantigeni responsabili dell'attivazione immunitaria (psoriasi, spondiloartropatie sieronegative, sclerodermia, lupus e RA) 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, dei meccanismi patogenetici rilevanti includenti anche lo studio delle loro variazioni in topi portatori di inattivazione funzionale di geni dell'immunità innata rappresentanti nell'uomo fattori di rischio per malattia. Sia in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali che nei modelli murini di colite, lo studio dei meccanismi immunologici rilevanti nella patogenesi formale delle lesioni si integra con lo studio della composizione del microbiota intestinale batterico e fungino. Questi studi sono mirati alla definizione di interventi individualizzati per le varie categorie di pazienti mirati alla prevenzione e terapia delle patologie in studio. Questi studi forniscono il necessario background per la 'individuazione e valutazione parallela di nuovi di biomarkers per la predizione dell'insorgenza della malattia (diabete di tipo1, tiroidite, sclerodermia, psoriasi) e per la predizione della risposta a farmaci (immunosoppressori). Nel Reparto è inoltre in corso uno studio riguardante la capacità di oligonucleotidi (DNA Aptamer) di inibire (per via sistemica e topica) in maniera specifica l'attività infiammatoria di fattori coinvolti nella patogenesi della

psoriasi. Tale studio è effettuato sia *in vivo*, su modelli murini, sia *ex vivo* su campioni di cute umana da donatori sani e psoriasici.

La ricerca nel campo *delle malattie cardiovascolari* comprende lo studio delle componenti infiammatorie e immunitarie associate alla patologia aterosclerotica e allo sviluppo di aterosclerosi accelerata in malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate da disfunzione endoteliale (artrite reumatoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico). Nel campo delle co-morbidity è attualmente in corso uno studio di associazione della patologia aterosclerotica con malattie infiammatorie croniche d'organo a componente autoimmune (psoriasi) sia nell'Uomo che in modelli murini. L'attività di ricerca nell'uomo, condotta *ex vivo* e *in vitro* mediante approcci cellulari e molecolari "multiplexed", è volta all'identificazione di fattori di rischio cardiovascolare, bersagli terapeutici e biomarcatori di patologia.

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.

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, è in corso la valutazione dei seguenti parametri mediante studi *in vitro* e *in vivo* in modelli animali: 1) il potenziale immunotossico e l'attività immunomodulatoria su cellule primarie del sistema immunitario e linee cellulari in sistemi di co-coltura *in vitro*; 2) l'immunotossicità *in vivo*, secondo protocolli standardizzati, in seguito ad esposizione orale continuata per 90 giorni su ratto (Linea guida OECD TG 408).

Nel Reparto inoltre è in corso uno studio per valutare l'impatto sul sistema immunitario dell'esposizione a materiale particolato aerodisperso (PM10). L'obiettivo è quello di caratterizzare il potenziale immunotossico e pro-infiammatorio di inquinanti ambientali particolati aerodispersi presenti nel territorio di Taranto. A tale proposito campioni di cellule mononucleate del sangue periferico ottenuti da donatori sani vengono coltivati *in vitro* in presenza di filtri su cui è stato raccolto il materiale aerodisperso presente in diverse aree geografiche (aree della città di Taranto prossime allo stabilimento ILVA, a confronto con aree urbane non impattate dalle emissioni dell'ILVA stessa e con aree rurali).

#### *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*

Svolta nell'ambito della convenzione accordo di collaborazione tra AIFA e 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 di 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, TES, 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.

Sottogruppo GARD-Italia, e un'alleanza nazionale volontaria che coinvolge i principali stakeholder delle malattie respiratorie (società scientifiche, associazioni di pazienti, università ed enti di ricerca), finalizzata all'elaborazione e applicazione di una strategia globale e integrata per ridurre incidenza, morbosità e mortalità delle malattie respiratorie croniche nel lungo periodo.

Panel Esperti esterni EFSA

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

*Scientific Advice* nazionali

#### *Attività di formazione*

Attività di tutor aziendale per un tirocinio di formazione e orientamento in base ad una convenzione ISS-Università di Tor Vergata.

## **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 stabilizzati in azoto liquido. I ricercatori del Reparto pubblicano annualmente lavori scientifici su riviste internazionali indicizzate. La Commissione Europea ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'Unione Europea (*European Reference Laboratory*, EU-RL) per i parassiti ([www.iss.it/crlp](http://www.iss.it/crlp)). Il Reparto è anche LNR per Trichinella. La World Organisation for Animal Health ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi. Presso il Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* ([www.iss.it/site/Trichinella/index.asp](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 personale del Reparto si occupa di indagini epidemiologiche in seguito ad episodi epidemici, supporta organismi internazionali quali WHO, EFSA, ECDC, OIE, e l'ICT. Il personale del Reparto gestisce due registri internazionali: Il Registro Europeo dell'echinococcosi cistica e la base di dati degli isolati di Trichinella a livello mondiale. Il Reparto produce e vende in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per proficiency testing. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Inoltre dal 2014, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17043:2010 come provider di *proficiency testing*.

## 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:

1. La conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia;
2. 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, ASL e altre istituzioni dell'SSN;
3. 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;
4. 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.

*Attività di sorveglianza (CCM/Az. Centrali Ministero Salute)*

In qualità di LNR per il morbillo e la rosolia fa parte della rete degli LNR per il morbillo e la rosolia della WHO (LabNet).

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate alla:

- Conferma diagnostica dei casi di morbillo e di rosolia verificatisi in Italia.
- Conferma diagnostica dei casi di parotite verificatisi in Italia.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus morbillo e rosolia circolanti.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus parotitici circolanti.
- Aggiornamento periodico della piattaforma di notifica “Sistema di Sorveglianza Integrato del morbillo e della rosolia” e inserimento delle sequenze nella banca dati della WHO (MeaNs).
- Gestione, secondo le modalità richieste dalla WHO, di una rete di Laboratori sub-nazionali per la diagnosi del morbillo e della rosolia.

Le competenze tecnico/scientifiche del Laboratorio, relative alla diagnosi di virus morbillo e rosolia, vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria a due *External Quality Assessment Programme* per la diagnosi sierologica, uno ricevendo campioni da saggiare in cieco e uno inviando i propri campioni al Laboratorio di Riferimento Europeo, e ad uno per la diagnosi molecolare e la genotipizzazione dei ceppi di virus del morbillo e della rosolia. Il laboratorio è inoltre periodicamente sottoposto ad audit da parte della WHO.

*Attività di valutazione e parere per problematiche relative morbillo e alla rosolia*

- Supporto al MdS per l’elaborazione delle strategie necessarie all’attuazione del “Piano nazionale per l’eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015”.

*Nell’ambito degli Accordi di collaborazione MIPI-CRIVIB effettuata*

- Batch release dei vaccini antivaricella.
- Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-morbillo parotite-rosolia e antivaricella afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977.
- Valutazione della documentazione relativa all’autorizzazione all’immissione in commercio o alle variazioni dei processi produttivi di vaccini antimorbillo-parotite rosolia, antivaricella, anti febbre gialla e anti Japanese B.

*Attività di ricerca*

- Valutazione della circolazione del parvovirus B19 come diagnosi differenziale nei casi sospetti di morbillo e rosolia ma negativi a tali virus.
- Valutazione della circolazione del virus Epstein Barr come diagnosi differenziale nei casi sospetti di parotite ma negativi a tale virus.

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

Le principali attività istituzionali di sorveglianza virologica e di ricerca svolte dal Reparto riguardano le infezioni virali dell’apparato respiratorio, con particolare riferimento allo studio dei virus influenzali in circolazione nella popolazione umana e ai loro caratteri evolutivi e di virulenza.

Un ulteriore campo di intervento riguarda lo studio di altri virus respiratori emergenti, trasmessi all’uomo da specie animali, quali il nuovo Coronavirus/MERS-CoV. Rispetto a questo

ultimo punto, il Reparto ha svolto attività di messa a punto e trasferimento ai laboratori periferici di reagenti e nuovi protocolli diagnostici, secondo le raccomandazioni della WHO.

In considerazione del carattere zoonotico dell'influenza e delle 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 tale contesto, il Reparto collabora da anni con il *WHO-CC for Influenza Ecology in animals* (*St. Jude Children's Hospital*, Memphis), nonché con Laboratori veterinari nazionali (IZS e Università). Recentemente sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University* (Federazione Russa), 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.

Il Reparto funge quindi da riferimento per istituzioni nazionali e internazionali relativamente alle suddette tematiche.

#### *Attività di sorveglianza (CCM-Azioni Centrali)*

In qualità di *National Influenza Centre* (NIC), il Reparto è parte della rete internazionale dei 142 laboratori della WHO per lo svolgimento del *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS).

Il NIC è anche Organismo notificato e registrato presso l'ECDC come Laboratorio di Riferimento nelle attività della rete ERLINET.

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate a:

- caratterizzazione antigenica e genetica dei virus influenzali circolanti nella popolazione necessari alla raccolta dei dati da parte della WHO per l'aggiornamento annuale del vaccino.
- valutazione della suscettibilità ai farmaci antinfluenzali di isolati virali epidemici per il monitoraggio e l'identificazione di varianti resistenti emergenti.
- aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (FLUNET/WHO, TESSy/ECDC).

L'elevata variabilità dei virus influenzali comporta un continuo aggiornamento e verifica dei protocolli per il rilevamento diagnostico delle varianti virali emergenti. Tali attività avvengono in collaborazione con i laboratori di riferimento della WHO attraverso la partecipazione periodica dei NIC a programmi di *External Quality Assessment Programme* (EQAP), relative alla diagnosi di virus influenzali umani, aviari e suini.

A livello nazionale il NIC coordina una rete di 22 laboratori regionali (InfluNet).

Il Reparto è anche Centro di Riferimento Nazionale, notificato e registrato alla WHO e all'ECDC, per la diagnostica di nuovo Coronavirus/MERS-CoV.

#### *Attività di valutazione e parere per problematiche relative all'influenza e la sua prevenzione:*

- Supporto al Ministero della Salute per gli aspetti di sorveglianza virologica all'influenza nell'elaborazione di:
  - Circolare annuale relativa alla campagna di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale.
  - Circolare per il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza.
- Protocollo Operativo Influnet per le Regioni e i laboratori periferici.
- Partecipazione all'aggiornamento delle linee guida per la gestione della sindrome influenzale nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida.

#### *Attività di formazione*

Attività teorico-pratiche svolte annualmente per operatori afferenti all'SSN e periodicamente, in collaborazione con l'URE, per Paesi terzi.

#### *Attività diagnostica*

Rappresenta un'attività consistente che si svolge nell'ambito della sorveglianza dell'influenza e a cui partecipano, pur con differenziazioni metodologiche, tutte le persone del Reparto.

- Analisi virus influenzali epidemici: isolamento virale, tipizzazione e sottotipizzazione antigenica e molecolare, sequenziamento geni codificanti HA/emagglutinina e NA/neuraminidasi e proteine interne virali, rilevamento di markers molecolari associati ad aumentata virulenza o a farmaco-resistenza.
- Sorveglianza della farmaco-resistenza ai farmaci anti-influenzali attraverso monitoraggio della suscettibilità di isolati influenzali epidemici, secondo protocolli molecolari e fenotipici (Munana test).
- Analisi di altri virus respiratori, quali MERS-CoV e virus influenzali responsabili di infezioni zoonotiche.

#### *Attività di ricerca*

- studio dei determinanti molecolari di virulenza, associati a forme influenzali gravi;
- studio dell'efficacia dei vaccini influenzali in soggetti sani e in particolari categorie a rischio;
- studio dell'immunogenicità di candidati vaccini in modelli di infezione murini;
- studi di farmaci antivirali innovativi;
- studio di virus influenzali di origine animale e dei meccanismi di trasmissione interspecie per la prevenzione di emergenze pandemiche nell'uomo;
- studio delle infezioni da MERS-CoV all'interfaccia uomo-animale.

#### *Studi internazionali collaborativi (CONWISE, FLUCOP/IMI)*

La variabilità genetica dei virus influenzali impone anche un continuo adeguamento e ottimizzazione delle metodiche per il rilevamento e l'analisi fenotipica dei virus circolanti, quali ad esempio i recenti virus del sottotipo A/H3N2 incapaci di attività emagglutinante. Inoltre, la variabilità inter-laboratorio dei due saggi (HI e MN) utilizzati in studi sierologico-epidemiologici per la valutazione dell'immunità conseguente l'infezione naturale o la vaccinazione comporta difficoltà di interpretazione dei risultati prodotti dai diversi laboratori. A tal scopo è stato creato il CONWISE (*Global Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology*) e successivamente il Consorzio FLUCOP, finanziato da *EU-Innovative Medicines Initiative* (IMI), per una revisione e standardizzazione a livello globale di tali metodiche. Il Reparto prende attivamente parte alle attività di entrambe i Consorzi in considerazione della rilevanza della tematica nel contesto di normative e applicazione di linee guida specifiche internazionali.

## **Reparto Micosi superficiali e sistemiche**

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

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, University of Athens.
  - 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.

## **Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)**

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca nel campo di alcune infezioni da virus e dal parassita malarico, *Plasmodium*, con riferimento alle interazioni molecolari tra organismi patogeni e ospite e relativi meccanismi di patogenesi, inclusa l'evasione dalla risposta immune. Accanto ai tradizionali approcci di biologia cellulare e molecolare vengono messi a punto e utilizzati approcci di genomica e proteomica. Questo allo scopo di individuare bersagli terapeutici, sviluppare saggi biologici per lo screening di molecole farmacologicamente attive, utilizzare target molecolari per la modulazione della risposta immune e lo sviluppo di immunoterapie e adiuvanti vaccinali genetici.

Specifiche tematiche di ricerca sono:

- *Studio dei determinanti di patogenesi in alcune malattie virali e parassitarie*  
Lo studio dei meccanismi che sottendono alle interazioni patogeno/ospite e che portano allo sviluppo di malattia dovuta all'incapacità dell'ospite di controllare e/o eliminare il patogeno costituisce la base di conoscenza indispensabile allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.  
Nell'ambito di tale tematica le attività svolte hanno riguardato:
  - lo studio dei meccanismi di sviluppo, patogenesi e trasmissione del parassita murino *P. berghei* e del parassita umano *P. falciparum*, in particolare: i) la caratterizzazione delle componenti proteiche e lipidiche dei microdomini di membrana ricchi in colesterolo, presenti nell'eritrocita negli stadi asessuati e sessuati del parassita; ii) la definizione del loro ruolo nei meccanismi di invasione e fuoriuscita del parassita dalla cellula ospite e nella generazione di nuove vie di *trafficking* cellulare operate da Plasmodio nel corso del suo sviluppo eritrocitario;
  - lo studio dei meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti di *P. falciparum*, 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;
  - lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale;
  - lo studio dei determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, virus Dengue, virus Ebola, virus influenzali, in riferimento alla

- stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon; in particolare l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi;
- lo studio della regolazione dell'espressione genica di citochine e "Pattern Recognition Receptors" coinvolti nelle infezioni virali suindicate allo scopo di identificare bersagli terapeutici in grado di potenziare la risposta immune dell'ospite;
  - lo studio della la regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori trascrizionali del signaling degli Interferoni nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune con riferimento alle cellule dendritiche, T regolatorie e T CD4+ memory, allo scopo di: i) di indirizzare l' differenziamento di specifici subsets di tali cellule mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni master nello sviluppo di ogni specifico subset; ii) promuovere l'eliminazione selettiva delle cellule T CD4+ memory che costituiscono il maggior reservoir cellulare nell'infezione latente da HIV;
  - lo studio dell'attività antiproliferativa degli Interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV e l'analisi del profilo di espressione di microRNA come markers di tumorigenesi indotta da HPV;
  - la promozione e partecipazione nella Rete nazionale di coordinamento della ricerca malariologica tra ISS e 8 Università "Italian Malaria Network".
- *Sviluppo di nuovi approcci terapeutici*  
Quest'area di ricerca ha riguardato:
- lo sviluppo e la caratterizzazione di anticorpi in formato a singola catena (single-chain) specifici per le oncoproteine di papilloma virus umano (HPV) da utilizzare come anticorpi intracellulari (intrabodies) contro le oncoproteine E6 ed E7 di HPV16 nella terapia delle lesioni pre-tumorali e tumorali virus-associate. Si studiano *in vitro* e in modelli preclinici l'effetto antiproliferativo/antitumorale, il meccanismo di azione e l'ottimizzazione del sistema di somministrazione di tali anticorpi;
  - lo studio di vaccini terapeutici innovativi basati sugli antigeni tumorali ricombinanti E7 ed E6 di HPV16 e lo sviluppo di sistemi per il delivery di tali antigeni basati su esosomi, vettori a DNA e vettori lentivirali integrasi-difettivi, micro e nanoparticelle biodegradabili;
  - lo sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai papillomavirus (HPV) e la loro sperimentazione in modelli preclinici;
  - l'identificazione di molecole farmacologicamente attive in grado di agire sulle cellule T della memoria centrale, principale "reservoir" cellulare del virus HIV-1, e provocarne il blocco della proliferazione omeostatica allo scopo di determinare la loro progressiva eliminazione in assenza di riattivazione della replicazione virale;
  - l'identificazione di composti bifunzionali in grado di agire da mimetici della proteina Tat di HIV-1 per la loro capacità di legare simultaneamente una proteina cellulare (la ciclina T1) e un acido nucleico virale (la sequenza TAR presente nell'RNA genomico di HIV-1), allo scopo di riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali.
- *Sviluppo di piattaforme biotecnologiche per high throughput screening (HTS) di molecole farmacologicamente attive contro malattie infettive emergenti*  
Le conoscenze ad oggi accumulate sulla biologia e patogenesi degli agenti infettivi emergenti o riemergenti, responsabili della malaria o di malattie di origine virale come ad es. la febbre emorragica da Dengue virus, o da Ebola virus, permettono di sviluppare programmi di "drug discovery", nel quale un target molecolare di patogenesi già identificato, diviene oggetto della costruzione di strumenti biotecnologici per lo screening

di piccole molecole, in grado di essere in questo modo identificate come potenziali nuovi farmaci.

Nell'ambito di tale tematica sono stati messi a punto:

- saggi innovativi (*imaging*, dual luciferase assays) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di *P. falciparum*;
- saggi cellulari innovativi in grado di misurare l'attività delle proteine a funzione anti interferone NS1 del virus dell'influenza, NS5 del virus Dengue, Vp24 e Vp35 del virus Ebola, essenziali per la loro replicazione.

Tali saggi verranno impiegati per lo screening in HTS di piccole molecole farmacologicamente attive nel: i) ripristino di una risposta immune innata mediante l'inibizione della funzione delle proteine a funzione anti-interferone sopraindicate; ii) riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali.

Si stanno inoltre sviluppando metodi computazionali e proteomici per l'identificazione di nuovi potenziali target farmacologici e/o molecole di interesse diagnostico/prognostico per le infezioni da *P. falciparum*. Più di recente sono state messe a punto nuove metodologie di systems biology per lo studio di sistemi complessi ospite/parassita e per l'individuazione di target molecolari. Tali metodi potranno essere estesi ad altre malattie infettive.

– *Rapporti internazionali*

Promozione e partecipazione in: Rete di eccellenza europea “European Virtual Institute for Malaria Research”; Rete di collaborazione Europa-Australia “OZMalNet”; partecipa al progetto: Lotta alla Malaria in Burkina Faso: formazione e ricerca in malariologia, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, che coinvolge l'Italian Malaria Network e Istituzioni attive nella lotta alla malaria in Burkina Faso, Niger e Guinée Conakry.

*Attività istituzionale*

- Valutazione delle autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale.
- Sviluppo e standardizzazione, secondo le linee guida della WHO, di saggi immunologici per l'analisi della risposta umorale e cellulo-mediata dopo vaccinazione contro HPV.
- Studi di popolazione sull'efficacia del vaccino HPV dopo l'offerta gratuita della vaccinazione.
- Monitoraggio ambientale e clinico dei Papillomavirus e dei Poliommavirus umani a rischio oncogeno.

## 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.

Il Dipartimento SPVSA ha come missione la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati all'analisi del rischio applicata alla sicurezza e qualità nutrizionale delle produzioni agroalimentari “dai campi alla tavola”, alla prevenzione e controllo delle zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività di ricerca si concentra sui rischi emergenti (o ri-emergenti) la cui valutazione prevenzione richiedono un continuo aggiornamento delle conoscenze, in particolare: fra le zoonosi e i rischi biologici, le patologie da *E. coli*, *C. botulinum*, *L. monocytogenes*, le virosi alimentari (es. Norovirus, Epatite E, Epatite A), e le patologie da prioni; fra i rischi tossicologici, interferenti endocrini, nanomateriali e micotossine; fra le patologie nutrizionali, la celiachia, altre intolleranze alimentari e patologie di interesse pediatrico.

Il Dipartimento SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento (CE) 882/2004 comprendono: il Laboratorio Europeo di Riferimento (EU-RL) per *Escherichia coli* e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Latte e prodotti a base di latte, Contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, *Escherichia coli*, Organismi Geneticamente Modificati-OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale, IPA). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) e dei Laboratori di Riferimento per 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 per l'EFSA.

L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati alle filiere agroalimentari “dai campi alla tavola” e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione. In particolare il Dipartimento:

- sviluppa metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- realizza e coordina studi su mandato di EFSA, Ministero della Salute e/o Regioni, Commissione Europea o altri enti, su: sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; sviluppo di test, metodi e strategie per la valutazione dei rischi biologici, tossicologici e/o nutrizionali associati all'alimentazione; valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie a rischio nutrizionale.

Le specifiche attività istituzionali del Dipartimento comprendono i seguenti compiti e funzioni:

- fornisce valutazioni, pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione

dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze e degli eventi epidemici sulle malattie a trasmissione alimentare, in collaborazione con EFSA ed ECDC, partecipando all'attività di Panel e Network, nonché con altri Enti Europei (EMA, ECHA) e internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OCSE), la Commissione Europea (DG SANTE), il Ministero della Salute e le strutture dell'SSN;

- collabora con le proprie competenze, con il Ministero della Salute e altre strutture dell'ISS (CNMR, CNESPS, ecc.) nella messa a punto di strategie per la prevenzione degli esiti avversi di gravidanza e per la tutela della salute riproduttiva e materno-infantile;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e ai Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS) dei Carabinieri per la tutela della salute;
- svolge attività di sorveglianza delle malattie trasmissione alimentare e partecipa, a supporto dell'Autorità competente, alle attività di indagine nei focolai nazionali e internazionali di malattia, anche attraverso i propri Laboratori di riferimento nazionali ed europei;
- partecipa alle attività di sorveglianza TESSy ed EPIS coordinate dall'ECDC;
- supporta il Ministero della Salute per le attività inerenti i sistemi di allerta rapida per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti ed *Early Warning Response System* (EWRS) della Comunità Europea;
- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica e della malattia celiaca;
- effettua l'analisi critica della Relazione Annuale del Piano Integrato Annuale dei Controlli Ufficiali e partecipa al nucleo di valutazione del PNI;
- partecipa alla redazione del PNP 2014-18 e, in particolare, all'individuazione degli indicatori per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione per il Macro 10 "rafforzare le attività di prevenzione in sicurezza alimentare" relativamente all'obiettivo centrale "Sviluppare protocolli di collaborazione tra il settore umano o quello alimentare e veterinario";
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando anche il collegamento con le organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- 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 dei prodotti chimici sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente;
- coordina ed effettua attività di verifica di conformità riguardo alle procedure FSIS applicate dai laboratori degli IZS che eseguono il controllo ufficiale sui prodotti a base di carne suina destinati all'esportazione degli USA;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e

sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;

- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/1/2001, n.70, art. 2,1.

## Resoconto attività 2016

Nel corso dell'anno 2016, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, sorveglianza, consulenza, intervento, coordinamento 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 (infezioni da *E. coli*, brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (Epatite E, epatite A, norovirus) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* STEC 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 strumenti per la profilassi di agenti zoonotici virali, quali *West Nile Virus*, *Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus*. Sono inoltre proseguite le attività degli EU-RL e di LNR per *E. coli* e LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, nonché i farmaci veterinari.

### *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 per 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*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici). Inoltre sono state elaborate metodiche analitiche molecolari per la ricerca di specie animali non dichiarate, nell'ambito delle frodi alimentari.

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, la tossicologia dei nanomateriali e la 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 dell'EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, degli LNR per il Latte e prodotti a base di latte, per le Contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, per le Micotossine, per i Metalli, per i Residui, per gli IPA e del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo.

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, virus enterici, clostridi neurotossigeni e *Listeria monocytogenes*. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha

contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro interdipartimentale istituito dalla Presidenza dell'ISS, agli studi epidemiologici e microbiologici utili all'identificazione delle cause di un'epidemia di listeriosi nella Regione Marche.

Inoltre per quanto riguarda la sorveglianza del botulismo umano sono stati studiati 45 sospetti incidenti di botulismo alimentare, costituiti da 35 casi sporadici e 10 focolai (28 casi) per un totale di 63 persone coinvolte. In 5 dei focolai confermati in laboratorio è stato riscontrato che l'alimento responsabile della tossinfezione era di produzione industriale ed è stata, quindi, necessaria l'attivazione del RASFF. In particolare, due focolai verificatisi nel mese di novembre in due esercizi di ristorazione collettiva nelle Regioni Lazio e Veneto hanno avuto un'importante risonanza mediatica. Inoltre sono stati studiati 18 sospetti casi di botulismo infantile (4 confermati in laboratorio), 1 caso di botulismo da ferita (con esito fatale) ed 1 caso sospetto di botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto.

#### *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 cronic-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e 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 SGQ. L'ambito di applicazione del SGQ Dipartimentale è stato ampliato a comprendere l'attività di audit per la biosicurezza, conformemente alla norma UNI EN ISO 17021, presso i laboratori degli IZS che manipolano agenti della ex classe A dell'OIE.

## **Descrizione dei Reparti**

### **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:

1. identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
2. 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;
3. 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 popolazioni specifiche a rischio obesità. Svolge attività di formazione e informazione presso i SIAN e le scuole su temi riguardanti l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (bulimia nervosa, *binge eating disorder*).

#### Attività di ricerca

Gli studi effettuati dal Reparto hanno portato alla definizione del ruolo chiave degli adipociti viscerali nella modulazione dell'infiammazione e nelle modificazioni funzionali delle cellule del comparto dell'immunità innata, per lo sviluppo del cancro del colon in corso di obesità (progetto AIRC 2014-2016). È stato inoltre provato tramite uno studio di intervento, l'effetto positivo della somministrazione giornaliera di olio extravergine di oliva arricchito con polifenoli su parametri metabolici, infiammatori e antropometrici, in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Nel corso dell'anno scolastico 2015-2016 è proseguito l'intervento nelle scuole riguardante il programma di educazione alimentare (Sperimentare Salute su piattaforma MaestraNatura Convenzioni ISS/MaestraNatura srl; ISS/Ministero della Salute) rivolto agli studenti della scuola primaria e secondaria di primo grado, implementando il numero delle scuole coinvolte.

### 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.

L'attività del 2016 è stata dedicata:

- alla produzione della documentazione necessaria all'avvio del progetto di ricerca finalizzata 2011/12 dal titolo "Ethyl-Eicosapentaenoic Acid added to Interferon  $\beta$  therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized phase II clinical trial". In particolare sono stati stilati il protocollo sperimentale, la cartella clinica e il dossier per lo sperimentatore;
- alla conclusione degli esperimenti relativi allo studio dell'effetto della sigaretta tradizionale e di quella elettronica su cellule immunitarie di ratto (manoscritto in preparazione) e quelli in collaborazione con il Reparto Geno-proteomica infettivologica per la caratterizzazione lipidica dei microdomains di eritrociti di topi infettati con *Plasmodium berghei*;
- numerose conferenze su allattamento, celiachia e intolleranze alimentari;
- raccolta campioni per il paper: "Small Bowel Carcinomas in Coeliac or Crohn's Disease: Clinico-pathological, Molecular, and Prognostic Features";
- raccolta ed elaborazione dati per il Registro Nazionale della Celiachia;
- redazione paper sulla valutazione della sicurezza di uso dei prodotti a base di orzo deglutinato per i soggetti celiaci;
- redazione paper "HIV-1 Nef Signaling in Intestinal Mucosa Epithelium Suggests the Existence of an Active Inter-kingdom Crosstalk Mediated by Exosomes.



## 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'LRN per gli IPA.

### *Attività istituzionale*

Nel 2016 sono state espletate 14 revisioni d'analisi su residui di farmaci ad azione antibatterica in alimenti di origine animale e su IPA in alimenti e acque minerali e 10 pareri tecnico-scientifici. Il personale del Reparto ha, inoltre, partecipato a gruppi di lavoro, riunioni e commissioni in ambito nazionale (Piani nazionali residui, gruppo di lavoro SIN, gruppi Codex, ecc.) e comunitario (laboratori comunitari di riferimento Residui e IPA, Commissione UE su contaminanti industriali, ecc.). Infine, è stata data adesione a 3 circuiti interlaboratorio organizzati dai Laboratori Comunitari di Riferimento e/o da altri Istituti internazionali con gli LNR su metodi di screening, postscreening e conferma per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica in alimenti di origine animale e la ricerca e la determinazione di IPA in alimenti.

### *Attività di ricerca*

- Studio sull'impiego di gasteropodi terrestri come bio-indicatori di inquinamento da metalli e IPA in aree a elevato rischio di contaminazione;
- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale;
- Messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di IPA, esteri dell'acido ftalico, 2- e 3-MCPD esteri e dei glicidil esteri, PFOS e PFOA in alimenti e acque minerali;
- Individuazione di modelli per la valutazione dell'esposizione al rischio derivante da residui di antibatterici in prodotti alimentari di origine animale (specie minori).

## Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo su prodotti destinati ad un'alimentazione particolare, integratori alimentari, acque minerali, allergeni e alimenti irradiati. 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 integratori per valutare eventuali rischi nutrizionali. Valuta il potenziale ruolo funzionale delle

sostanze di origine vegetale con particolare riferimento agli integratori alimentari a base di piante. Svolge attività relativa alla valutazione del rischio di assunzione di sostanze pericolose per la salute presenti in alimenti destinati al consumo umano, inclusi gli alimenti destinati ad un'alimentazione particolare, integratori alimentari, acque minerali e alimenti contenenti allergeni. Svolge attività di formazione delle strutture dell'SSN, informazione dei consumatori e attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

#### *Attività svolta nel corso del 2016*

Controllo, valutazione e pareri sulla sicurezza d'uso di alimenti destinati ad una alimentazione particolare, integratori alimentari, acque minerali, allergeni, alimenti irradiati.

- Partecipazione in qualità di esperti a:
  - Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione.
  - Consiglio Superiore di Sanità per le materie di competenza: integratori alimentari, prodotti destinati ad una alimentazione particolare, acque minerali.
  - Gruppo di lavoro istituito dal Ministero della Salute per la definizione delle "GMP per la produzione di integratori".
  - Gruppo di lavoro del Codex Alimentarius per la "Nutrizione, prodotti dietetici e per la prima infanzia".
  - Gruppo di lavoro del Codex Alimentarius per le "Acque minerali".
  - Consulenza tecnico-scientifica per l'ISS Focal Point dell'EFSA.
- Partecipazione ai seguenti progetti di ricerca:
  - RF2010 (2013-2016) "Sviluppo metodi innovativi per il controllo di allergeni emergenti".
  - RF2010 (2013-2016) "Influenza dell'irraggiamento sulla qualità dei prodotti di origine vegetale e metodi di identificazione".
  - Accordo di collaborazione con il Ministero della Salute per il progetto "Sviluppo delle attività di controllo degli alimenti irradiati".

## **Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio**

Il Reparto svolge attività nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria, mirate alla prevenzione e controllo delle zoonosi e dei rischi di salute derivanti dall'interazione tra uomo e animali, al fine di ridurre l'impatto delle malattie di origine animale sulla sanità pubblica. Fornisce supporto tecnico e scientifico alle attività istituzionali e di ricerca del Dipartimento, in particolar modo per quanto riguarda la valutazione dei rischi sanitari biologici e chimici legati agli alimenti. Promuove, inoltre, iniziative di formazione e divulgazione nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria e della valutazione del rischio in sanità pubblica veterinaria e sicurezza degli alimenti, collaborando con altre strutture dell'ISS, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

#### *Attività di ricerca*

- Il Reparto ha svolto attività su varie tematiche che possono essere principalmente riassunte in:
- Attività di sorveglianza, monitoraggio e indagine epidemiologica delle zoonosi e Malattie a trasmissione alimentare sul territorio nazionale. Nello stesso ambito disciplinare ha supportato l'attività di organismi internazionali (EFSA ed ECDC, EU-RL *E. coli*) sia come focal point sia con esperti per attività tecniche scientifiche e per emergenze, e attività internazionale in collaborazione con altri dipartimenti.
  - Intervento a supporto di istituzioni centrali e territoriali dell'SSN per emergenze connesse alla sicurezza degli alimenti (Epatite A, salmonellosi, infezioni da *E. coli* produttori di Verocitotossina).

- Formazione del personale su approcci metodologici alla stima dell'esposizione a composti chimici/contaminanti ambientali negli alimenti, e partecipazione in qualità di docenti a corsi sulle zoonosi e sull'antibioticoresistenza.
- Formazione a distanza sulla valutazione del rischio e sull'antibiotico-resistenza in collaborazione con altre strutture dell'ISS.
- Attività di valutazione a supporto delle istituzioni centrali (attività svolte per la valutazione del Piano nazionale integrato dei controlli, PNI; Piano Nazionale e Piani Regionali della Prevenzione, PNP e PRP).

In prospettiva, si continuerà il supporto alle istituzioni e agli organismi internazionali, la ricerca e formazione sulle zoonosi e sui rischi di salute connessi all'esposizione alimentare a composti chimici.

### **Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali**

Il Reparto svolge attività di ricerca sulle malattie da prioni 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. 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. Svolge infine tutti i compiti relativi all'LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Nel corso del 2016, il Reparto ha svolto attività di ricerca mirata alla trasmissione sperimentale di isolati di prioni animali e umani su modelli di roditori. Tali studi hanno coinvolto sia isolati italiani di ovini e caprini sia isolati di TSE riscontrati recentemente nei cervidi norvegesi. La loro caratterizzazione e confronto ha l'obiettivo di evidenziare eventuali somiglianze e suggerire un possibile potenziale zoonotico di prioni degli animali. Mediante tecniche di replicazione *in vitro*, è stata studiata l'evoluzione dei ceppi di prioni evidenziandone l'intrinseca mutabilità e l'influenza in questo processo dei cofattori utilizzati per l'amplificazione. Il Reparto ha inoltre contribuito allo studio dei meccanismi di alcuni farmaci nell'inibire l'attività replicativa dei prioni.

È stata analizzata all'interno di collaborazioni con i Paesi del Nord d'Africa la variabilità del gene della proteina prionica nelle popolazioni ovine e caprine.

È proseguita l'attività di sorveglianza ufficiale delle malattie da prioni dei piccoli ruminanti attraverso la caratterizzazione molecolare dei ceppi e il sequenziamento del gene della PrP in tutti i casi di scrapie diagnosticati in Italia che il Reparto svolge nella sua funzione di laboratorio di riferimento per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni.

Nel corso del 2016 sono proseguite le ricerche su virus emergenti (virus influenzali aviari, coronavirus).

### **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: l'EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, l'LNR per i Metalli pesanti e sezioni degli LNR per i residui di farmaci veterinari negli alimenti di origine animale e per gli additivi nei mangimi.

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

Nel 2016 il Reparto:

- ha svolto attività di controllo (analisi di revisione) nel settore relativo alla determinazione di additivi alimentari, contaminanti (metalli pesanti), residui di farmaci veterinari, costituenti degli alimenti e indicatori chimici di qualità degli alimenti;
- ha svolto le attività previste dalla normativa comunitaria relativamente ai compiti dell'EU-RL per gli Elementi Chimici negli Alimenti di Origine Animale e a quelli degli LNR per i metalli pesanti negli alimenti, gli additivi nei mangimi e i residui di farmaci veterinari negli alimenti di origine animale;
- ha coordinato le attività tecnico-analitiche relative al Piano Nazionale Additivi alimentari;
- ha svolto attività di consulenza per il Ministero della Salute, le Regioni, le autorità competenti e altre Amministrazioni Pubbliche (NAS, MIPAF) centrali e territoriali in merito ai problemi di sicurezza chimica degli alimenti;
- ha partecipato, attraverso esperti, ai lavori del Consiglio Superiore di Sanità;
- ha svolto attività di formazione per gli operatori dell'SSN in materia di controllo ufficiale degli alimenti e di sicurezza chimica degli alimenti;
- ha partecipato ai lavori di commissioni, gruppi di studio presso la FAO/WHO (Codex Alimentarius) la Commissione Europea, il Ministero della Salute e la rete dei laboratori pubblici del Controllo Ufficiale;
- ha partecipato alle attività di Eurachem per la promozione e lo sviluppo della applicazione della metrologia nel settore analitico.
- ha organizzato prove valutative interlaboratorio sia come EU-RL che LNR e come servizio a terzi (punto 31.1 del Tariffario ISS).

Inoltre il Reparto ha svolto attività di ricerca e studio in merito allo sviluppo di metodologie chimiche relative alla determinazione di pericoli chimici negli alimenti (edulcoranti e antimicrobici, farmaci veterinari, nichel nelle formule per i lattanti, PFAS); ha svolto attività di ricerca nel settore dello studio dell'esposizione della popolazione a rischi chimici derivanti dal consumo di alimenti (metalli pesanti, additivi alimentari, PFAS), in particolare attivando convenzioni con il Ministero della Salute per la valutazione dell'esposizione alimentare della popolazione ad elementi inorganici quali contaminanti in alimenti di origine vegetale, anche provenienti da coltivazioni biologiche, al fine della valutazione consumatori, e per la valutazione dell'impatto dei trattamenti con solfiti sulla catena alimentare dei prodotti vegetali, anche di provenienza biologica.

### **Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina**

Il Reparto svolge attività istituzionale di ricerca e controllo delle micotossine e degli OGM in alimenti e mangimi. Relativamente alle micotossine effettua la valutazione del rischio per la popolazione derivante dalla esposizione alle micotossine attraverso la dieta, l'inalazione di

polveri contaminate e il contatto dermico e la caratterizzazione della qualità sanitaria delle produzioni alimentari autoctone e delle materie prime e prodotti alimentari di importazione; studia i sistemi di prevenzione della contaminazione e le problematiche legate alla diagnostica tramite sistemi tradizionali e innovativi. 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 dal Laboratorio Comunitario di Riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR). Studia le problematiche legate alla valutazione del rischio e alla tracciabilità degli OGM nella filiera agro-alimentare, effettua la valutazione dei dossier per le nuove autorizzazioni e per i rinnovi e studia la correlazione tra incidenza di contaminazione da micotossine e colture geneticamente modificate.

#### *Attività di ricerca*

Le attività di ricerca effettuate nel 2016, hanno riguardato temi relativi alla valutazione dell'esposizione alle micotossine in gruppi di consumatori (bambini autistici, soggetti celiaci, prodotti destinati all'alimentazione infantile, esposizione della popolazione sana (studio TDS), gruppi di lavoratori nel settore maidicolo, e attività di monitoraggio volte alla valutazione del livello di contaminazione di diverse categorie alimentari. Nello specifico i progetti per il settore micotossine sono:

- SA/CEN/ENTR/EFTA/520/2013-17.8 "Technical Services To Nen Of SA/CEN/ENTR/EFTA/520/2013-17 mycotoxins in food" Foodstuffs Determination of ochratoxin A in meat, meat rproducts and edible offal.
- IZS PB 02/14 RC "Monitoraggio della presenza di tossine T-2HT-2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA, e di conferma (HPLC/FLD) e valutazione dell'esposizione" P/EFSA/AFSCO/2016/01 Methodology development in risk assessment
- Accordo di Collaborazione per la valutazione dell'esposizione della popolazione alle diossine e alle micotossine attraverso la dieta.
- ENEA -Cluster AGRIFOOD attività commerciale "SAFE&SMART- Nuove tecnologie abilitanti per la food safety e l'integrità delle filiere agro-alimentari".
- Accordo di collaborazione tra pubbliche amministrazioni per la valutazione dell'esposizione alle micotossine derivante dalla dieta di gruppi sensibili di popolazione.

Per gli OGM, è stato concluso il progetto europeo MARLON "Monitoring of Animals for Feed-related Risks in the Long Term" e il Progetto "Development of guidelines, management systems and new methodologies for GMOs traceability, own-checks procedures and official control in the food and feed supply chain with respect to EU legal requirements".

#### *Attività di controllo*

Il Reparto ha curato con il Ministero della Salute l'attivazione del Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei prodotti Alimentari ed è stato coinvolto nel Piano Nazionale Micotossine.

Ha inoltre organizzato, come LNR, un incontro annuale con i laboratori regionali per il controllo ufficiale per le micotossine.

Su incarico dell'EU-RL GMO, ha partecipato allo studio di validazione di un metodo in real time PCR per l'evento transgenico MON87403.

Inoltre, è stata assicurata la presenza, come membri di Commissione o come esperti, ai seguenti gruppi di lavoro/Commissioni/Comitati nazionali, europei e internazionali:

Contaminanti Agricoli (DG SANTE), Comitato CODEX (Contaminanti), OECD, EURACHEM, Gruppo di lavoro tecnico-scientifico su novel foods and feeds, CEN/TC 275/WG 11 “Genetically modified foodstuffs and species analysis” e WG 5 “Biotoxins”, ISO/TC 34/SC 16 “Horizontal methods for molecular biomarker analysis”, EU-RL Micotossine, ENGL (European Network GMO Laboratories) EFSA Scientific Network on Risk Assessment of GMOs, Gruppo di lavoro tecnico-scientifico in materia di OGM del Ministero dell’Ambiente e della tutela del territorio e del mare.

#### *Attività di formazione*

Si segnala la partecipazione del personale del Reparto a corsi di formazione come docenti negli ambiti TAIEX e BTSF, ambedue svolti in ambito nazionale e internazionale.

Per l’anno 2017, sono state programmate le seguenti attività di ricerca legate alla finalizzazione di alcuni progetti, quali:

- SA/CEN/ENTR/EFTA/520/2013-17.8 “Technical Services To New Of SA/CEN/ENTR/EFTA/520/2013-17 Mycotoxins In Food” Foodstuffs Determination of ochratoxin A in meat, meat products and edible offal.
- IZS PB 02/14 RC “Monitoraggio della presenza di tossine T-2HT-2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA, e di conferma (HPLC/FLD) e valutazione dell’esposizione.
- GP/EFSA/AFSCO/2016/01 Methodology development in risk assessment.
- Accordo di collaborazione tra pubbliche amministrazioni per la valutazione dell’esposizione alle micotossine derivante dalla dieta di gruppi sensibili di popolazione.
- Ottimizzazione e validazione di un metodo analitico di conferma HPLC/FLD per l’analisi di Aflatossina B1 nei mangimi e analisi di campioni reali.
- Progetto di ricerca corrente del Ministero della Salute sullo sviluppo e validazione di metodi quantitativi in PCR digitale per l’analisi di OGM su alimenti e mangimi.

Sono inoltre in fase di giudizio 2 progetti di ricerca e le seguenti attività di controllo:

- Attuazione del PNCMA
- Svolgimento delle revisioni di analisi
- Rilascio di pareri
- Organizzazione di un corso di formazione per i LU sui temi riguardanti il PNCMA

Inoltre, sarà rinnovata la presenza come membri di Commissione o come esperti ai gruppi di lavoro/Commissioni/Comitati del precedente anno.

Si segnala il proseguimento della partecipazione del personale del Reparto a corsi di formazione come docenti negli ambiti TAIEX e BTSF.

## **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 e 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.

Il Reparto 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. 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).

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

- LNR per il controllo delle Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi che fornisce, in collaborazione con l'EU-RL-Cefas (Regno Unito), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN per l'applicazione delle metodiche di rilevazione della contaminazioni virali (es. Epatite A, Norovirus) negli alimenti e per l'assicurazione della qualità del dato analitico mediante distribuzione di materiali di riferimento e di campioni di proficiency test. L'LNR effettua inoltre studi di caratterizzazione genetica (genotipizzazione) di virus isolati dai prodotti della pesca finalizzati a determinare la circolazione delle diverse varianti virali, determinare correlazioni con casi umani e valutare possibili origini ambientali delle contaminazioni. Ai fini della valutazione del rischio associato al consumo di prodotti della pesca, l'LNR per il controllo delle Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, raccoglie, in collaborazione con i laboratori dell'SSN, dati sulla prevalenza e sui livelli dei virus enterici nelle aree di produzione dei molluschi e al commercio.
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Min. Sanità n. 9 dell'1 luglio 1996). Il CNRB, attivo 24h/24h, svolge attività di diagnosi di laboratorio, raccoglie ed elabora informazioni di natura microbiologica, clinica, epidemiologica e biomolecolare relative ai sospetti casi e focolai verificatisi sul territorio nazionale. Inoltre fornisce supporto tecnico-scientifico sui diversi aspetti del botulismo umano e animale al Ministero della Salute e alle strutture periferiche dell'SSN. Alle attività di controllo e prevenzione è affiancata un'attività di formazione e divulgazione. Il CNRB svolge infine un'intensa attività di ricerca incentrata sullo sviluppo e validazione di metodiche rapide e alternative all'uso degli animali da laboratorio e di metodi di sub-tipizzazione molecolare; sulla definizione di nuovi fattori di rischio e sullo studio e validazione di tecnologie alimentari innovative mediante challenge studies.
- LNR per il latte e i prodotti a base di latte. Collabora con l'EU-RL MMP per il latte e i prodotti a base di latte e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN. Nel corso del 2016 l'LNR Latte ha concluso le attività di aggiornamento ed elaborazione delle rette di conversione per la determinazione della carica batterica totale a 30°C per il latte ovino e caprino mediante apparecchiature automatiche operanti in citometria di flusso. Questo progetto è stato realizzato in collaborazione con Centro di Riferenza Nazionale per la Qualità del latte e dei Prodotti Derivati degli Ovini e dei Caprini dell'IZSLT. Le attività analitiche hanno coinvolto 6 laboratori per il latte ovino (totalizzando 484 campioni) e 8 laboratori per il latte caprino (638 campioni). (Report emesso in data 01/03/2016 e disponibile online sul sito [www.iss.it/latte](http://www.iss.it/latte)). Le rette di conversione e i risultati sulle attività per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte sono stati presentati durante il workshop 2016 dell'LNR Latte e prodotti a base di latte, destinato agli operatori del settore (IZS, ARA, laboratori privati) tenutosi presso l'ISS in data 1/4/2016. Nel 2016, l'LNR Latte ha collaborato con L'LNR per le Micotossine nei prodotti alimentari e mangimi e con il Centro di Riferenza Nazionale per la qualità del latte bovino per l'organizzazione della PVI per la determinazione della aflatossina M1 nel latte con metodo Elisa su matrice liofilizzata. L'LNR Latte in collaborazione con l'LNR

per i residui di antibiotici (B1) ha avviato infine la PVI per lo screening di inibenti nel latte (Dir. 96/23/CE, All. 1, categoria B1) Codice PVI: RRIL-2016 (31 sezioni IZS partecipanti).

- *Operational Contact Point* dell'ECDC per la listeriosi con la funzione di raccolta e tipizzazione sierologica (Multiplex-PCR e sieroaagglutinazione) e molecolare (PFGE) dei ceppi di *Listeria monocytogenes* isolati da campioni umani. Le informazioni microbiologiche e molecolari dei ceppi, insieme con le informazioni epidemiologiche vengono periodicamente inviate al data base unico europeo per reporting e il recupero dei dati di sorveglianza sulle malattie trasmissibili (TESSy).

Nel corso del 2016, il Reparto ha svolto attività istituzionale e di ricerca nell'ambito delle tematiche di competenza. In particolare l'attività istituzionale ha riguardato analisi di revisione, pareri richiesti dal Ministero della Salute e da strutture dell'SSN, partecipazione a commissioni del Ministero della Salute e a gruppi di lavoro del Comitato Nazionale per il Codex Alimentarius. Contestualmente alle attività istituzionali (revisioni e pareri su campioni per prodotti a base di latte e per molluschi, sorveglianza dei casi e focolai di botulismo umano e animale, ecc.), sono state condotte le funzioni proprie dei suddetti LNR/CNR (coordinamento e supporto tecnico dei laboratori di controllo ufficiale, formazione del personale dell'SSN, organizzazione di circuiti interlaboratorio, partecipazione ai workshop annuali e ai diversi trial organizzati dai rispettivi EU-RL, organizzazione, nell'ambito di pertinenza, dei workshop annuali nazionali e dei proficiency tests per i laboratori operanti nel controllo ufficiale, ecc.).

Il Reparto partecipa al Gruppo Istruttoria Acque Minerali istituito in seno alla Sezione III del Consiglio Superiore di Sanità, per la valutazione di conformità della certificazione analitica ai fini dell'attività di riconoscimento e verifica del mantenimento delle caratteristiche delle acque minerali naturali, come previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 10 febbraio 2016. Inoltre, partecipa alle attività del Tavolo di lavoro per la valutazione dei Manuali di corretta prassi igienica, istituito dal Ministero della Salute. Sono state inoltre condotte attività di supporto alle Autorità Competenti quali la partecipazione a gruppi tecnici del Ministero della Salute (coordinamento delle attività in materia di BPL DL.vo 50/2007, valutazione dei Piani di Monitoraggio delle aree di produzione dei Molluschi bivalvi, gruppo di lavoro Commissione funghi), riunioni di esperti presso il Ministero Affari Esteri (network dei laboratori qualificati per assistere il Segretario Generale ONU in indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiniche o batteriologiche). Ha proseguito l'attività di sorveglianza della listeriosi umana in risposta alle richieste dell'ECDC. Ha coordinato, su richiesta del Ministero della Salute, un gruppo di lavoro formato da esperti di tutti gli IZS per l'elaborazione di un "Protocollo tecnico per l'effettuazione dei controlli microbiologici sugli alimenti e l'interpretazione e gestione degli esiti analitici". Il risultato di tale lavoro costituiscono gli allegati 7 e 8 dell'intesa ai sensi dell'art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernenti le "Linee guida per il controllo ufficiale ai sensi del Regolamento (CE) 882/2004 e 854/2005 (Rep. Atti n 212/CSR del 10 novembre 2016). Ha partecipato al gruppo di lavoro interdipartimentale sulla problematica delle acque irrigue. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca ha pubblicato 18 lavori su riviste internazionali. Dal 2015 il Reparto è stato delegato dal Ministero della Salute a coordinare gli audit degli IZS che svolgono controllo ufficiale di prodotti a base di carne suina destinati all'esportazione in USA, questa attività è proseguita anche per il 2016. Le attività di ricerca sono svolte in tre progetti di Ricerca Finalizzata, un progetto CCM, e dieci progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute, e in un progetto di collaborazione Italia-Vietnam finanziato dal MAECI.



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

La missione del Reparto è contribuire alla conoscenza scientifica per sviluppare nuovi strumenti di sorveglianza e profilassi per ridurre il rischio e l'impatto delle zoonosi batteriche sulla salute pubblica. In particolare, le attività di ricerca sono state finalizzate alla caratterizzazione dell'interazione patogeno-ospite, con particolare riferimento alla valutazione dei caratteri di virulenza del primo e della risposta immunitaria del secondo. Questo approccio costituisce le basi culturali per sviluppare nuovi o più efficaci strumenti nel campo della diagnosi e della profilassi delle zoonosi batteriche oggetto d'interesse (brucellosi, carbonchio ematico, salmonellosi e tubercolosi).

## 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 rischi emergenti quali interferenti endocrini e nanomateriali, nonché lo sviluppo di metodi e strategie per la valutazione del rischio tossicologico nel campo della sicurezza alimentare "dai campi alla tavola"

Le attività di ricerca del Reparto danno specifica attenzione ad argomenti emergenti quali: lo sviluppo di nuove strategie basate sulla comprensione dei meccanismi (XXIst century toxicology) lo sviluppo di metodi bioanalitici e molecolari per la valutazione rischio-beneficio, la caratterizzazione di biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, la valutazione del rischio per l'età evolutiva, la tossicologia dei nanomateriali.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per la valutazione del rischio in sicurezza alimentare, in primo luogo a livello di EFSA, nonché con il Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare e con il contributo alle attività OECD ed ECHA. Tale contributo si esplica anche attraverso interventi di informazione comunicazione del rischio e formazione.

### *Attività svolta*

L'attività si è imperniata su quattro filoni critici per la valutazione del rischio tossicologico:

- Sviluppo di nuove metodologie, attraverso la partecipazione al progetto europeo EuToxRisk (Horizon 2020: [www.eutoxeisk.eu](http://www.eutoxeisk.eu)) per elaborare una strategia di valutazione delle sostanze chimiche basata sulla comprensione dei meccanismi.
- Interferenti endocrini, attraverso il coordinamento di due progetti europei del programma LIFE: EDESIA (<http://www.iss.it/life>, concluso nel 2016) sull'uso di una strategia integrata in silico-*in vitro* per identificare in grado di sostituire interferenti endocrini (bisfenoli, parabeni, ftalati) utilizzati in prodotti di consumo; PERSUADED (<http://www.iss.it/lifp/>, follow-up del progetto PREVIENI, <http://www.iss.it/prvn>) sul monitoraggio biologico di ftalati e bisfenoli nell'età evolutiva.

- Nanomateriali, con il contributo al progetto europeo NANOREG (<http://www.nanoreg.eu/>) per lo sviluppo di un approccio tossicologico *in vivo* ai nanomateriali applicabile in campo regolatorio, e al progetto RinnovareNano (Regione Lazio) per lo sviluppo sostenibile di nanomateriali attraverso la collaborazione pubblico-privato.
- One Health, mediante due progetti sulle interazioni ambiente-organismi produttori di alimenti-salute: TDSExposure (<http://tds-exposure.eu/>, FP7, concluso nel 2016) sulla valutazione complessiva e integrata dei contaminanti negli alimenti; ALERT (<http://www.alert2015.it/>, Ministero per lo Sviluppo Economico) sull'applicazione del brevetto ISS BEST (batteria integrata di bio/sensori) per il monitoraggio della qualità e salubrità del latte anche come indicatore ambientale.

Il 2016 ha visto un'intensa attività di valutazione del rischio in molteplici ambiti: Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare; EFSA (Panel Mangimi –FEEDAP: collaborazione con il Panel Pesticidi–PPR; Network for Risk Assessment of Nanotechnologies); European Chemicals Agency, OECD (Endocrine Disruptor Testing and Assessment), UNEP (Advisory Group on Environmental Exposure and Impact of Endocrine Disrupting Chemicals).

## Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

Compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmacoresistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

Al Reparto fanno capo l'EU-RL che l'LNR per *E. coli*.

### Attività svolta

Anche nel 2016, l'attività è stata in gran parte finalizzata ai compiti di EU-RL e LNR per *E. coli*: coordinamento degli LNR degli Stati Membri UE e, a livello nazionale, dei laboratori responsabili del controllo ufficiale degli alimenti, organizzazione di test analitici comparativi tra questi laboratori, supporto tecnico-scientifico alla Comunità Europea e al Ministero della Salute, indagini diagnostiche su pazienti con sospetta infezione da VTEC, in particolare casi di Sindrome Emolitico Uremica (SEU). Sono state inoltre condotte ricerche sui sull'evoluzione dei VTEC utilizzando approcci di sequenziamento dell'intero genoma e successiva analisi bioinformatica e sulla caratterizzazione di ceppi di *E. coli* patogeni appartenenti a patotipi diversi dai VTEC.

## 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. Per quanto riguarda le infezioni alimentari o da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e le 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, Comunità Europea, WHO, NIH e altri enti internazionali. Partecipa al training di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, Enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

Riguardo alle virosi zoonotiche emergenti, l'attività di ricerca si basa sullo studio e identificazione di determinanti virali antigenici, con potenziale immunogenico, in modelli murini, al fine di sviluppare nuovi approcci di prevenzione basati su esosomi e sull'induzione di risposta immunitaria mediata da linfociti T CD8+. Tale attività si è concentrata sui virus West Nile (WNV), Crimean Congo Haemorrhagic Fever Virus (CCHFV) ed Ebola (EboV), HCV e influenza.

#### *Sorveglianza e caratterizzazione di virus che causano gastroenteriti nell'uomo (Rotavirus e Norovirus) e negli animali*

Il Reparto partecipa da anni alle attività del network europeo "EUROROTANET: European Rotavirus Strain Surveillance Network" coordinando una rete italiana di laboratori dell'SSN (ASL e ospedali) per la sorveglianza delle gastroenteriti infantili causate da rotavirus

Nel 2016 sono stati analizzati 736 casi di gastroenterite acuta infantile causati da rotavirus, confermandone la rilevanza sanitaria. Sono stati condotti studi di caratterizzazione molecolare che hanno evidenziato l'emergenza del genotipo virale di origine suina G12P[8] nelle infezioni umane.

Nell'ambito della stessa attività progettuale è stato evidenziato il ruolo di norovirus e rotavirus nell'insorgenza delle infezioni gastroenteriche nosocomiali (5% dei casi).

Nell'ambito di un progetto di ricerca finalizzata in collaborazione con l'IZS del Mezzogiorno è stata evidenziata la presenza di rotavirus (13%), norovirus (23%) e l'assenza di HEV in molluschi campionati in aree costiere del sud Italia. L'utilizzo dei molluschi bivalvi come bioindicatori verrà inoltre valutato nelle attività future.

#### *Sorveglianza di HEV in ambito veterinario*

Le attività di ricerca del 2016, in continuità con gli anni precedenti, hanno evidenziato alti livelli di circolazione del virus HEV zoonotico in allevamenti suini italiani (prevalenza media dal 38%) ed elevati livelli di esposizione in animali al macello (58% sieropositività HEV).

La ricerca del virus in nuovi potenziali serbatoi animali ha permesso di identificare la presenza del genotipo zoonotico di HEV nei cinghiali ed evidenziare la presenza del genotipo non zoonotico nel ratto.

I virus identificati nel suino e nei cinghiali appartengono al genotipo 3 di HEV, simile geneticamente e filogeneticamente a ceppi umani circolanti in Europa e in Italia.

Una più elevata sieroprevalenza (anticorpi anti-HEV) è stata osservata tra i lavoratori con esposizione lavorativa al suino (serbatoio dell'infezione da HEV) 9,6% rispetto all'8,82% nella popolazione di controllo. Confermando che esiste un rischio di esposizione ad HEV nei lavoratori a contatto con i suini.

#### *Ricerca di virus enterici nei biosolidi*

È stata effettuata la ricerca della presenza di genoma virale associato ad alcuni virus enterici come HEV, adenovirus umano e del suino, norovirus e rotavirus, in campioni di biosolidi provenienti da liquami municipali, rifiuti agricoli e domestici. Nessuno dei campioni è risultato positivo per la presenza di HEV e rotavirus. Nel 17% dei campioni analizzati è stata evidenziata

la presenza di acidi nucleici di norovirus e adenovirus umano. I risultati ottenuti hanno evidenziato la possibile presenza di un rischio associato all'utilizzo dei biosolidi, attività mediante NGS sono in corso per approfondire se altri virus patogeni per l'uomo o per le piante possono essere presenti.

*Attività di ricerca su virus zoonotici emergenti*

- È stato effettuato e ottenuto il clonaggio di proteine antigeniche, strutturali e non strutturali, dei virus *West Nile* (WNV), *Crimean Congo Hemorrhagic Fever* (CCHFV), epatite C (HCV) ed Ebola (EbOV), e influenza (ceppo PR8) in vettori di espressione che inseriscono i prodotti virali espressi negli esosomi (vescicole prodotte da tutti i tipi cellulari).
- Nel 2016 è stata eseguita la valutazione dell'immunogenicità in topi BalbC e C57/B16, degli esosomi prodotti *in vitro* e contenenti antigeni dei virus sopra indicati.
- È stata eseguita l'immunizzazione di gruppi di topi Balb/C e C57/B16 direttamente con il DNA plasmidico contenente i singoli antigeni virali, di cui si è valutata, dapprima l'espressione negli esosomi circolanti dei topi e poi l'immunogenicità, con test immunologici eseguiti *ex vivo* con linfociti splenici dei topi immunizzati.
- I risultati, in corso di pubblicazione, hanno indicato una efficace risposta immunitaria di cellule T CD8+ per tutti gli antigeni virali valutati.
- È stato ottenuto un dominio (DIII) della glicoproteina di WNV, in forma purificata, da impiegare per sviluppare un test di neutralizzazione virale.
- Si è eseguito uno studio per valutare la sieropositività a metapneumovirus aviario in allevatori avicoli, in collaborazione con l'IZS di Brescia. I risultati ottenuti hanno indicato una forte immunoreattività crociata fra metapneumovirus umano e citomegalovirus, non rendendo così possibile la valutazione dell'esposizione dei lavoratori avicoli, con i test diagnostici disponibili in commercio.

## 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 e ingegneristiche;
  - fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle esposizioni a 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 Commissione Europea e altri Organismi Internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA).
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di *e-learning*.

## Resoconto attività 2016

Nel corso dell'anno 2016, il Dipartimento TES ha svolto attività di ricerca, istituzionale, di controllo, consulenza e formazione illustrate in dettaglio nelle descrizioni dei reparti di seguito riportate.

### *Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti*

Il Reparto svolge, con un approccio multidisciplinare, attività riguardanti:

- la valutazione di nuove tecnologie biomediche che prevedono l'impiego di radiazioni ionizzanti (caratterizzazione radiobiologica di fasci terapeutici di adroni; coordinamento e partecipazione a Gruppi di studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia, e Medicina Nucleare per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni);

- lo sviluppo e impiego di procedure, metodi e strumenti ai fini del miglioramento e protezione della salute umana mediante valutazione dei rischi da radiazioni (studio dei meccanismi alla base degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti nell'ambito di una ricerca orientata ad ottenere informazioni utili sia in radioprotezione, per la valutazione del rischio radioindotto, che in radioterapia, radiodiagnostica e medicina nucleare, per l'ottimizzazione dei protocolli di esposizione).

#### Attività di ricerca, istituzionale e di controllo

- studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali da tessuto sano (cellule staminali mesenchimali) per l'ottimizzazione di trattamenti medici con radiazioni ionizzanti. Attività svolta nell'ambito dell'esperimento ETHICS, finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM dell'ISS e con colleghi di altre Sezioni INFN. Le irradiazioni con raggi gamma e particelle alfa sono effettuate presso l'ISS, quelle con protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali di Legnaro-INFN, i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e presso il CNAO.
- attività sperimentali in collaborazione con l'IFO-IRE relative alla caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia TrueBeam utilizzando cellule in coltura.
- progettazione della linea di fascio per radiobiologia che prevede la realizzazione di un porta campioni a controllo remoto; caratterizzazione dosimetrica e radiobiologica con sistemi cellulari *in vitro* di fasci di protoni di diverse energia nell'ambito del progetto TOP-IMPLART.
- implementazione presso i Laboratori sotterranei del Gran Sasso dell'INFN di una *facility* per il mantenimento di organismi in condizioni di basso fondo di radiazioni; sperimentazione *in vivo* su *Drosophila melanogaster* (in collaborazione con colleghi dell'Università di Roma La Sapienza e dell'Università de L'Aquila).
- caratterizzazione dosimetrica e radiobiologica della facility LIBIS per esposizioni protratte a basse dosi/ratei di dose di sistemi biologici *in vitro* (cellule in coltura) e *in vivo* (*Drosophila melanogaster*); pianificazione di un interconfronto con le altre 2 *facility* europee (Università di Stoccolma e Public Health England).
- attività sperimentale in collaborazione con l'ENEA e l'IFO-IRE per lo studio della dosimetria biologica in pazienti trattati con Ra223.

#### Horizon 2020-EURATOM

- rappresentanza per l'ISS (membro fondatore) alla piattaforma europea MELODI (*Multidisciplinary European Low Dose Initiative*, <http://www.melodi-online.eu/>); membro del Bureau in qualità di tesoriere.
- coinvolgimento nel Working Group "Infrastructure" di MELODI.
- partecipazione al Progetto OPERRA (Open Project for the European Radiation Research Area).
- rappresentanza per l'ISS (POM per il Ministero della Salute) all'EJP CONCERT (Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research).

#### Horizon 2020 Spazio

- partecipazione al Tavolo di Consultazione.
- partecipazione al *Gruppo di lavoro ASI* nel settore delle Radiazioni per l'esplorazione umana.
- partecipazione al *panel di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom* (Basic Safety Standards Directive, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la

protezione dalle radiazioni ionizzanti” (coinvolgimento del reparto nel Gruppo di Lavoro relativo agli aspetti medici).

- elaborazione di *pareri* in relazione alle autorizzazioni in deroga per la sperimentazione animale (art.31 D. Lgs. 26/2014).
- partecipazione a *Gruppi di Studio sull’Assicurazione di Qualità nelle Scienze Radiologiche*, in particolare per la Medicina Nucleare e la Radioterapia.

*Commissioni, gruppi di studio, ecc.*

- Tavolo di Consultazione per Horizon 2020 sul tema Spazio ASI - Agenzia Spaziale Italiana, Roma.
- Attività istruttoria per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dall’esposizione alle radiazioni ionizzanti (BSS, Basic Safety Standard).

*Pareri*

- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’articolo 31, comma 4, del Decreto Legislativo 26/2014 - Progetto di ricerca: “Analisi dello stress ormonale in radioterapia tramite particelle cariche (ANSIA) PROT. 741/SSA/2016.
- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’articolo 31, comma 4, del DL.vo 26/2014 - Progetto di ricerca: “Utilizzo di nanoparticelle funzionalizzate per il delivering cerebrale di sostanze citotossiche per la cura del glioblastoma umano” PROT. 2848/SSA/2016.

#### *Reparto Bioingegneria cardiovascolare*

Nel Reparto viene portata avanti una campagna di misure in laboratorio tendente a valutare i rischi per il paziente portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, defibrillatori, neuro stimolatori, elettrocatereteri ecc.) derivanti dall’ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN ecc.), è ripreso lo studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l’analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *imaging* fMRI.

#### *Reparto Biomateriali e materiali contaminanti*

È stata svolta l’attività di ricerca prevista dagli Accordi tra l’ISS, Enti ed Università nazionali. Sono stati condotti studi sull’integrazione dei biomateriali e dei dispositivi medici impiantabili e sulla valutazione di materiali e metodi innovativi utilizzati in medicina rigenerativa, tramite caratterizzazione ultrastrutturale, microtomografica 3D e biomeccanica insieme con relativi aspetti etici. È stata svolta attività istituzionale, in collaborazione con i Dipartimenti EOMM, AMPP e Farmaco dell’ISS, riguardante le valutazioni per lo svolgimento della sperimentazione animale, i controlli di corpi estranei nei farmaci, sui giocattoli e sui prodotti di consumo potenzialmente pericolosi. È stata svolta l’attività prevista nell’ambito dei progetti Ric. Finalizzata RF-2011-02348796 e GR-2011-02348622. È stato svolto un Convegno (FORM2016) e un Corso (BIOMAT2016).

Nel 2016 il Reparto ha proseguito le attività di ricerca e formazione nell’ambito degli Accordi di Ricerca in fase di stipula con Enti ed Università nazionali.

Sono stati sviluppati e finalizzati i lavori di tesi in collaborazione con l’Università Cattolica S. Cuore, con la Facoltà di Medicina dell’Università di Trieste e con la Facoltà di Ingegneriadella Sapienza di Roma.

È proseguita l’attività di ricerca in collaborazione con la Facoltà di Medicina Veterinaria dell’Università di Teramo e con l’Università di Chieti e Pescara per la valutazione della rigenerazione ossea di dispositivi impiantabili innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino, anche dell’ambito della riformulazione del nuovo

Accordo Scientifico (FORM), approvato dal CDA Delibera n. 5 Verbale n. 8 del 06.09.2016, e comprendente anche il Campus Biomedico di Roma.

È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con l'IRCCS San Raffaele nell'ambito di modelli preclinici di obesità, indagando morfologica e morfometrica del tessuto osseo, tramite microtomografia 3D. È stata svolta e attivata, tramite Accordo Scientifico, la collaborazione tra ISS e il Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma, finalizzata all'attività che indaga il ruolo della proteina Galectina-3 nel metabolismo osseo e nell'omeostasi glicemica. In particolare, è stata finalizzata all'analisi micromorfometrica della microarchitettura ossea di ossa di topini mediante microtomografia 3D e test biomeccanici di resistenza.

È stata svolta l'attività con il Dipartimento EOMM, per lo studio degli effetti delle terapie oncogeniche su piccolo animale e sull'utilizzo di strumentazione microCT per valutazioni in vitro della morfologia e morfometria ossea.

I lavori nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2012 con il Dipartimento SPVSA, sugli aspetti etici e screening della popolazione affetta da sclerosi multipla, dopo una breve interruzione sono stati poi riattivati. È proseguito lo studio nell'ambito del progetto giovani ricercatori, del Ministero della Salute (GR-2011-02348622).

È stata effettuata, con il Dipartimento Farmaco e il Dipartimento EOMM, l'attività di controllo per la contaminazione da corpi estranei nei farmaci e negli emoderivati tramite microscopia elettronica a scansione (SEM-FEG). Mentre con il Dipartimento AMPP è stata svolta la consueta attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo nell'ambito della valutazione di prodotti prelevati dal mercato e dalle dogane secondo la normativa europea UNI EN71-1 2011.

Sono stati emessi pareri, di competenza, sulla sperimentazione animale in base all'art. 31 del DL.vo 26/2014. È stato svolto un Convegno sulle metodiche rigenerative (FORM2016) e un Corso sui biomateriali (BIOMAT2016).

#### *Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative*

Il Reparto si occupa di biomeccanica cardiovascolare e del movimento, di metodologie di valutazione tecnologica in relazione a dispositivi medici e servizi di pertinenza, fluidodinamica sperimentale e ingegneria dei tessuti.

##### *Attività di ricerca, istituzionale e di controllo*

- Nel campo della bioingegneria cardiovascolare, è proseguita la collaborazione con il Dip. di Cardiologia e Cardiocirurgia Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, in relazione allo studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti uni ventricolari.
- Supporto alla chirurgia con stampa 3D di distretti anatomici con patologie.
- Sviluppo di laboratori per prove su dispositivi medici (Lenti a contatto, Occhiali premontati, valvole cardiache, pompe cardiache, vasi protesici, anelli per annuloplastica, sistemi e DM con materiali a memoria di forma).
- Caratterizzazione fluidodinamica, sia sperimentale che computazionale, dei dispositivi impiantabili per il sistema cardiovascolare. Tali dispositivi, essendo sempre a contatto con il sangue, richiedono un'accurata caratterizzazione delle loro proprietà di biocompatibilità, fra le quali una grande rilevanza hanno trombogenicità ed emolisi, strettamente associate alla fluidodinamica del dispositivo.
- Valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, tramite impiego di dispositivi indossabili (wireless) sensorizzati, anche sviluppati presso il Reparto. Analisi dei rischi di esoscheletri per pazienti con SCI (spinal cord injury).
- Studio del telemonitoraggio di pazienti con varie morbilità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer) con applicazioni alla ASL Roma D.



- Continuazione delle attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie, con valutazione innovativa di citotossicità mediante messa a punto di nuova strumentazione, e successivo confronto con metodiche standard per valutazione biologica dei dispositivi medici (serie EN ISO 10993).
- Analisi di tipo bioinformatico, in collaborazione con Dipartimento MIPI e CNAIDS.
- Elaborazione di pareri in relazione alle autorizzazioni per la sperimentazione clinica.
- Elaborazione di pareri in relazione alle autorizzazioni per la sperimentazione animale (art. 31 DL.vo 26/2014).

#### *Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti*

##### *Missione*

- Valutazione e ottimizzazione della dose di radiazioni ionizzanti (RI), attraverso sviluppo e utilizzo di metodi sperimentali, in ambienti di vita, di cura e di lavoro: radioprotezione del paziente in radioterapia e radiologia interventistica; ottimizzazione delle terapie con RI; studi epidemiologici per la stima del rischio da RI; risposta sanitaria all'uso accidentale o ostile delle RI; ottimizzazione dei trattamenti industriali con RI di farmaci e presidi biomedici; identificazione degli alimenti irradiati; esposizioni di *imaging* a scopo non medico.

##### *Attività di ricerca*

- Sviluppo, caratterizzazione e uso di sistemi e metodi dosimetrici per: tecniche avanzate di radioterapia, quali IMRT e adroterapia (TOP/IMPLART, EURADOS WG9); studi epidemiologici in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO, EURADOS-WG10); risposta all'uso accidentale o ostile delle RI (EU-RENEB, EURADOS-WG10; grants dell'NIH-EPR Pilot Center; WHO-BIODOSNET; EU-SHAMISEN); effetti delle basse dosi di RI (EU-OPERRA, Platform MELODI); dose ambientale negli esperimenti di radiobiologia presso la Major Research Infrastructure-LN-INFN Gran Sasso (INFN "Silenzio Cosmico"); partecipazione al programma europeo di integrazione della ricerca in radioprotezione (EJP-CONCERT).
- Progetto per lo sviluppo di cavità risonanti per misure di Risonanza Paramagnetica Elettronica non distruttive (progetto INFN XBANDE).
- Implicazioni radio protezionistiche per: pazienti e operatori nella radiologia interventistica (EURADOS WG12); esposizioni di *imaging* a scopo non medico; impianti dedicati al trattamento radiogeno di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici.
- Coordinamento GS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione ISTISAN 02/20.
- Collaborazione con strutture sanitarie e Protezione Civile per la risposta sanitaria a emergenze radiologiche.
- Estensione dei protocolli operativi per controlli ufficiali di identificazione di alimenti irradiati (Ricerca finalizzata, Ministero Salute).
- Spettroscopia EPR: Stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi RI. Metallo proteine. Sviluppo di marker di melanoma.
- Partecipazione al GL ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento per misure di dosimetria.
- Partecipazione a comitati editoriali degli *Annali ISS* e di riviste internazionali.
- Coordinamento gruppo ISO SC2/TC85 Biodosimetry.

##### *Attività di controllo*

- GL (Ministero Salute, IZS Puglia e Basilicata, ISS) per la "Pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con RI".

- Gruppo di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali per la protezione dalle RI.
- Consulenza/Pareri: autorizzazione in deroga all'art.4, comma 3 (art. 9, comma 1, del DL.vo 116/1992); domande di conferimento della qualifica di “sorgente riconosciuta” (art. 26 del DL.vo 230/1995 e s.m.i.); richieste di enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati.
- Partecipazione alla stesura di norme ISO per il TC 85/SC2/WG18 “ISO 13304-2 Radiological Protection-Minimum criteria for Electron Paramagnetic Resonance (EPR) spectroscopy for retrospective dosimetry of ionizing radiation- Part2: *ex vivo* human tooth enamel dosimetry”.
- Partecipazione alla stesura di Report ICRU “RC 29 Retrospective Assessment of Individual Doses for Acute Exposures to Ionizing Radiation”.

*Attività di docenza*

- Revisione tesi di dottorato, master e scuole di specializzazione nazionali e internazionali.

*Reparto Fisica e tecnologie nucleari per la salute*

*Missione*

- Ricerca e sviluppo di tecnologie innovative che sfruttano la radiazione ionizzante di origine nucleare, per applicazioni alla salute umana e per il progresso della fisica medica. Ricerca di base sulle componenti del nucleo atomico.

*Attività di ricerca*

- Transizione verso la fase 2 del progetto protonterapia TOP-IMPLART (collaborazione ENEA e ospedale Regina Elena-IFO), finanziato dalla Regione Lazio; misure sistematiche sotto fascio di protoni della camera monitor del rilascio di dose per misurarne e ottimizzarne le prestazioni: primi confronti con dosimetria standard. Test componenti della linea verticale per studi di radiobiologia.
- Prime misure sistematiche (in clinica, su fantocci dedicati) delle prestazioni del sistema di *imaging* molecolare per scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella, nell'ambito del progetto MBI (Molecular Breast Imaging); misure di fattibilità per l'utilizzo di nuovi sensori di luce. Conclusione del progetto MBI e sottomissione di un nuovo progetto per continuare lo sviluppo, nell'ambito dei bandi di dottorato industriale del MIUR.
- Messa a punto della tecnica di *imaging* beta- per possibili applicazioni in studi in vivo su modelli animali e terapie radiometaboliche.
- Coordinamento della produzione e caratterizzazione delle camere a gas in tecnologia GEM per tracciatori di particelle in esperimenti rivolti allo studio dei componenti dei nuclei atomici; la tecnologia alla base delle camere GEM, già in qualche modo applicata alla realizzazione della camera monitor in TOP-IMPLART, offre altre interessanti prospettive di applicazioni mediche.

*Attività istituzionali*

- Partecipazione alla Commissione d'esame per l'iscrizione negli elenchi nominativi degli esperti qualificati.
- Partecipazione al Comitato on Radiological Protection and Public Health del OCSE/NEA.
- Supporto alle attività di certificazione del Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.
- Redazioni valutazioni tecnico scientifiche ai sensi dell'art 31 del DL.vo 26/2014

*Terza missione*

- Tutoraggio tesi di laurea magistrale

*Reparto Metodi Ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali**Attività di ricerca*

- Applicazione delle nanotecnologie per il delivery di agenti con potenziale attività terapeutica e per lo studio di nanomateriali impiegati in campo biomedico mediante studi ultrastrutturali, *in vitro*, ed *ex vivo* [in collaborazione con: Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. d'Annunzio" CH-PE, Dipartimento di Farmacia.
- Messa a punto di procedure alternative per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanomateriali associati a dispositivi medici [nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della "Valutazione della sicurezza dei Dispositivi Medici portatori di nanostrutture" - Fasc. 5M38 Decorrenza dal 22/01/2014 (Ministero della salute, Ufficio Centrale del Bilancio - n. 9330) Fine Convenzione: 30/10/2016].
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio [in collaborazione con: Dipartimento di Ambiente e Prevenzione Primaria (ISS); Joint Research Centre (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell'Università "Sapienza" di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli *in vitro* ed *ex vivo*. Studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione e valutazione dell'effetto citotossico di nanostrutture di titanio e frammenti di materiale micro e nanostrutturato di silicio poroso come veicoli a rilascio controllato di farmaci. Studi di biocompatibilità di materiali nanostrutturati per implantologia odontoiatrica [in collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento; Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, Università Sapienza di Roma].
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. Analisi di sostanze naturali di struttura chimica diversa su colture 2D e 3D di linee umane di carcinoma del colon mediante indagini per la valutazione del danno citotossico, biochimico ed ultrastrutturale. Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche [in collaborazione con: Istituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Dipartimento di Scienze Animali, Vegetali e dell'Ambiente, Università del Molise; Dipartimento Malattie Infettive Parassitarie Immunomediate (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università "Sapienza"; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma; Istituto di Microbiologia e Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca

per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco (Università Sapienza di Roma)].

- Indagini funzionali e 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. Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma. Valutazione dello stato di attivazione di NFκB in linee cellulari di carcinoma prostatico umano mediante analisi ultrastrutturali e di microscopia confocale nell'ambito di un progetto che ha lo scopo di studiare il crosstalk tra le pathway di SONIC-HEDGEHOG e di NFκB [in collaborazione con: Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano; Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma].

#### *Attività istituzionali*

- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'articolo 31, comma 3 (DL.vo 26/2014) per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali (numero: 11).

#### *Attività nell'ambito di Progetti e Convenzioni*

- Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito della "Valutazione della sicurezza dei Dispositivi Medici portatori di nanostrutture" - Fasc. 5M38.
- Accordo quadro di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro di Ricerca per la frutticoltura (CRA-FRU) su: "Studi sugli effetti biologici indotti su linee cellulari tumorali umane da metaboliti e fitocomplessi prodotti da colture vegetali *in vitro*".
- Accordo di Segretezza tra l'Istituto Superiore di Sanità e Istituto di Ricerche Biotecnologiche SpA ("IRB") su studi relativi allo "Studio dell'attività di composti naturali ad alta attività biologica derivati da colture di cellule vegetali".
- Accordo di Collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e la Ditta Biogroup su: "Individuazione del meccanismo di azione della parte attiva del *Prunus spinosa* per il trattamento dei tumori del colon".
- FP7-SME-2012 315398 CARESS "Determinazione dell'attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) in presenza di determinate sonde molecolari in globuli bianchi del sangue periferico".

#### *Attività nell'ambito di Gruppi di Lavoro, Società Scientifiche, ecc.*

- Attività di formazione e divulgazione scientifica nell'ambito del Gruppo di Studio Terapie Innovative e Sostanze Naturali (TISNa) presso l'Istituto Superiore di Sanità.
- Partecipazione come Membro alle attività del Consiglio Direttivo della Società Italiana per la Ricerca sugli Oli Essenziali (SIROE).
- Partecipazione come Membro alle attività del Gruppo Di Lavoro Interdipartimentale "Nanomateriali e salute" dell'Istituto Superiore di Sanità.
- Partecipazione come Membro alle attività del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Scienze Microscopiche (SISM).
- Partecipazione come Membro alle attività del Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana Colture Cellulari (AICC).
- Partecipazione come Membro alle attività del Comitato Scientifico dell'Associazione Ricerca Terapie Oncologiche Integrate (ARTOI).

*Attività didattico/divulgativa*

- Partecipazione al Percorso *I segni ci raccontano: viaggio nel mondo “nano” e nell’ecosistema* nell’ambito del Festival della Scienza, Genova 3-4 novembre 2016.
- Organizzazione della visita guidata *Le microscopie come strumento al servizio della salute* e della mostra *Le microscopie come strumento al servizio della salute* in occasione della Notte Europea dei Ricercatori, Istituto Superiore di Sanità, 30 settembre 2016.
- Lezione *Applicazione delle Nanotecnologie in medicina* – Master ARTOI I Livello 10 giugno 2016.
- Relazione dal titolo *Impiego dei liposomi per l’ottimizzazione delle terapie antitumorali*, XII Edition, Nanoforum, MiCo, Milano 12-13 ottobre 2016
- Lezione dal titolo *Applicazione delle nanotecnologie in biologia e medicina* tenutasi presso l’Università di Roma “Sapienza”, Facoltà di Ingegneria, Laurea Magistrale in Ingegneria delle Nanotecnologie (MNAR) (dicembre 2016).
- Lezione dal titolo *Attività antitumorale dell’aloe-emodin* presso l’Università “Sapienza”, Dipartimento di Chimica – Master di II livello in Sostanze Organiche Naturali (marzo 2016).

*Organizzazione di attività congressuali*

- Organizzazione della Sessione *Nanomedicina, nanobiotecnologia, drug delivery, biosensori e diagnostica* in XII Edition, Nanoforum, MiCo, Milano 12-13 ottobre 2016
- Organizzazione della Conferenza internazionale Nanomedicine Viterbo 2016, Università della Tuscia, Viterbo 21-23 settembre 2016.
- Organizzazione del Convegno “Sopravvivenza e morte cellulare: nuove acquisizioni e ricadute applicative”, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 18 ottobre 2016.
- Organizzazione del IV Congresso S.I.R.O.E. Roma, 25-26 novembre 2016.

*Reparto Modelli sistemi complessi e applicazione alla stima dei rischi**Ambiti di attività*

- Fisica computazionale per la protezione dalle radiazioni e l’ottimizzazione del loro uso in ambito medico.
- Modelli teorici e simulazioni numeriche di sistemi complessi.
- Neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Criteri e metodi di gestione in sicurezza dei rifiuti radioattivi. Valutazione delle conseguenze sanitarie di rilasci di materiale radioattivo.

*Attività di ricerca*

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo): Progetto *MonteCarlo-INFN* e Network *Eurados-Working Group 6* su *Computational Dosimetry*.
- Aspetti fisico-computazionali legati all’uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-Intensity Focused Ultrasound*, HIFU): Collaborazione col reparto di *Radiazioni non ionizzanti* del Dipartimento TES e con l’Università Sapienza (Dipartimento di scienze radiologiche, oncologiche ed anatomo-patologiche e Master di Calcolo Scientifico).
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione: Responsabilità del progetto LIBIS (*Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for In vitro Biological Systems*) per la realizzazione di una facility per esposizioni protratte a basse dosi di raggi gamma di cellule in coltura, nell’ambito del *Network di Eccellenza* (NoE) europeo DoReMi (*Low Dose*

*Research towards Multidisciplinary Integration*, [http://www.doremi-noe.net/about\\_doremi.html/](http://www.doremi-noe.net/about_doremi.html/)).

- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo ad hoc per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali in vivo e *in vitro*: Partecipazione al progetto europeo *Human Brain Project* con il progetto *WAVESCALES*, il cui obiettivo è la simulazione del funzionamento cerebrale su grande scala per mezzo di reti neurali, avvalendosi anche delle risorse di calcolo presenti nel reparto.
- Studio di modelli teorici di sistemi complessi: Iniziative specifiche *DISCOSYNP* e *DYNSYSMATH* dell'INFN.

#### *Attività istituzionale e di formazione*

- Partecipazione alla istruttoria tecnica per il recepimento della Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, relativamente ai Gruppo Tematico 3 (esposizione lavorativa) e al Gruppo Tematico 7 (esposizione mediche).
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari di fisica e corsi di specializzazione post-universitari in fisica medica (Corso di Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche per la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università Sapienza di Roma; Corso di Reti Neurali per la laurea magistrale in Fisica, per il Dipartimento di Fisica dell'Università Sapienza di Roma).
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi di laurea, tesi di specializzazione post-universitarie, dottorati di ricerca.

#### *Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale*

##### *Attività di ricerca*

- Patologia infettiva ultrastrutturale
  - Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari e ultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.
  - Studi sull'attività anti-influenzale di piccole molecole e di diversi peptidi derivati dal lobo C della lattoferrina e sull'attività della proteina intera nei confronti dell'infezione da arbovirus (flebovirus).
  - Studi sull'interazione tra microrganismi e cellule dell'ospite. Studi mirati all'identificazione di nuovi composti antimicrobici, di origine naturale o sintetica, atti a prevenire la farmacoresistenza. Studi *in vitro* dell'azione di probiotici e prebiotici sulle vaginiti aerobiche e le vaginosi anaerobiche. Studi *in vitro* e ultrastrutturali sull'interazione tra batteri o virus e nanoparticelle nell'ambito dell'identificazione del rischio associato all'esposizione a nanomateriali.
  - Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immunoelettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità e con altre Istituzioni.
  - Brevetto Italiano No. 0001408732 "Peptidi della Lattoferrina per l'uso come inibitori ad ampio spettro dell'infezione da virus dell'influenza". Patent application Lactoferrin derived peptides for use as broad-spectrum inhibitors of influenza virus infection WO 2013072946 A1; European Patent Application 12813542.3.

- Ultrastrutture e nanoscienze
  - Studi *in vitro* e ultrastrutturali sull'interazione tra nanomateriali e cellule respiratorie e intestinali, in relazione alle loro caratteristiche fisico-chimiche, nell'ambito dell'identificazione rischio/ beneficio legato alle nanotecnologie.
  - Valutazione mediante microscopia elettronica analitica (SEM/EDX) del passaggio di NM attraverso la barriera intestinale.
  - Ricerche volte all'ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici. Progetto “Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency”.
  - Messa a punto e implementazione delle SOP (Standard Operation Protocol) per la preparazione e caratterizzazione dei nanomateriali (NM) e delle sospensioni di NM da utilizzare nei test di tossicità *in vitro* mediante microscopia elettronica (SEM, TEM) e Dynamic Light Scattering (DLS). Trasferimento di protocolli di metodi validati per la caratterizzazione chimico-fisica a supporto del regolamento REACH e CLP per la sicurezza di sostanze in nanoforma. Progetto FILAS finanziato RInnovaReNano “Sviluppo Responsabile dei Nanomateriali ed opportunità per il sistema industriale regionale”.
  - Analisi *in vitro* delle interazioni tra cellule e dispositivi medici nanostrutturati (DM-NM); valutazione della riproducibilità dei saggi di citossicità per il DM-NM; trasferimento di protocolli operativi e metodologie per l'identificazione del pericolo associato all'utilizzo dei DM-NM”; progetto FILAS finanziato RInnovaReNano “Sviluppo Responsabile dei Nanomateriali ed opportunità per il sistema industriale regionale”.

#### *Attività istituzionale per il Servizio Sanitario Nazionale e di formazione*

- Attività di supporto alla verifica CE di dispositivi medici non attivi.
- Controlli di competenza su dispositivi medici (DM) oggetto di segnalazione obbligatoria al Ministero della Salute per incidente o mancato incidente, sequestrati dai NAS. Identificazione di corpi estranei, tramite microscopia elettronica analitica, su DM non attivi in seguito a richiesta specifica del Ministero della Salute.
- Stesura di pareri su progetti di ricerca proposti per l'autorizzazione in deroga per l'uso di animali nei protocolli sperimentali che prevedono l'utilizzo di sostanze naturali antimicrobiche, nanotecnologie e nanomateriali (secondo quanto previsto da D.L.vo 26/2014) sulla sperimentazione animale).
- Attività inventive finalizzate ad impieghi terapeutici su scala industriale nella lotta contro le malattie infettive.
- Partecipazione alle attività del Gruppo Di Lavoro Interdipartimentale “Nanomateriali e salute” dell'Istituto Superiore di Sanità.
- Partecipazione, in base alle specifiche competenze, a Gruppi di lavoro,
- Organizzazione della visita guidata *Le microscopie come strumento al servizio della salute* e della mostra *Le microscopie come strumento al servizio della salute* in occasione della Notte Europea dei Ricercatori, Istituto Superiore di Sanità, 30 settembre 2016.
- Partecipazione come Chairperson e Relatore Convegno “Sopravvivenza e morte cellulare: nuove acquisizioni e ricadute applicative”, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 18 ottobre 2016.

#### *Progetti finanziati*

- FILAS RInnovaReNano Ricerca ed innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza ed adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo

industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso ed alla diffusione delle conoscenze. Gestito da AMPP FILAS.

- FASC.K77 - "Salute della donna: studio *in vitro* dell'azione di probiotici e prebiotici sulle vaginiti aerobie".

#### *Reparto Radiazioni non ionizzanti*

##### *Ambiti di attività*

- Protezione della salute umana dai rischi connessi alle esposizioni dalle radiazioni non ionizzanti: campi elettromagnetici, radiazioni ottiche coerenti e non coerenti, ultrasuoni.

##### *Attività di ricerca*

- Nell'ambito dell'accordo di collaborazione INAIL-ISS "Rischi per la salute dei lavoratori connessi all'esposizione ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie" sono state effettuate le seguenti attività:
  - analisi critica delle normative di protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, con particolare riferimento alla possibilità di deroghe nel settore della Risonanza Magnetica prevista dalla direttiva europea 2013/35/UE sulla protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici;
  - analisi critica delle più recenti linee guida internazionali per la protezione dei lavoratori dai campi elettrici indotti dal movimento in intensi campi magnetici statici;
  - valutazione dosimetrica dell'esposizione occupazionale ai campi elettromagnetici prodotti dagli apparati di elettrochirurgia;
  - valutazione dei possibili rischi per la salute del personale sanitario di soccorso connessi alle esposizioni localizzate alle onde elettromagnetiche emesse da dispositivi ricetrasmittenti, anche in relazione agli obblighi dei datori di lavoro posti dal DL.vo 81/2008 in vista del recepimento della direttiva 2013/35/UE.
- Nel campo della protezione dalle radiazioni ottiche è proseguito lo studio della problematica dei rischi di danno retinico su base fotochimica nella popolazione esposta alla luce con forte componente blu emessa dalle nuove tecnologie a LED, con particolare riferimento ai sistemi per l'illuminazione pubblica.
- Sono state inoltre esaminate le problematiche sanitarie e normative connesse all'utilizzo degli ultrasuoni nei trattamenti estetici.

##### *Attività istituzionale*

- Supporto scientifico al Ministero della Salute sulle problematiche sanitarie inerenti le esposizioni della popolazione ai campi elettromagnetici.
- Verifiche della potenza emessa da puntatori laser sequestrati nell'ambito di procedimenti giudiziari.
- Partecipazione alle attività del Comitato Scientifico del Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi (ICEmB).
- Supporto scientifico ai Ministeri della Salute e dell'Interno in vista della sperimentazione da parte delle forze dell'ordine della pistola ad impulsi elettrici Taser.

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

##### *Ambiti di attività*

- Valutazione, protezione e prevenzione dai rischi connessi all'esposizione a radiazioni ionizzanti.
- Esposizioni a sorgenti naturali di radiazioni ionizzanti (radon, NORM).
- Esposizioni a sorgenti artificiali di radiazioni ionizzanti (contaminazioni di matrici alimentari e ambientali da incidenti radiologici e nucleari).



*Attività di ricerca*

- Attività di ricerca nell’ambito del Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia: varie attività (con 2 progetti finanziati), tra cui: 1) aggiornamento della stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all’esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività di ricerca svolte dalle Regioni, tra cui l’analisi dati della survey sul radon nelle abitazioni e nei luoghi di lavoro della Toscana.
- Sperimentazione e verifica di efficacia di tecniche di riduzione della concentrazione di radon in grandi edifici storici (2 progetti di ricerca finanziati): 1) studio di fattibilità; 2) predisposizione di un progetto di sperimentazione.
- Analisi di costo-efficacia per la valutazione comparativa di diverse ipotesi di intervento di prevenzione primaria del cancro polmonare derivante da esposizione al radon indoor (un progetto finanziato).
- Valutazione dell’esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: analisi dei dati raccolti nella seconda indagine nazionale sull’esposizione al radon nelle abitazioni (progetto co-finanziato da Telecom).
- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei: collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di una survey in abitazioni e scuole del Kosovo.
- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: presentazione dei risultati (*Mortality study in the nine Italian municipalities hosting civil nuclear plants*) nell’ambito del congresso dell’International Society of Environmental Epidemiology svoltosi a Roma, 1-4 settembre 2016.
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi.
- Partecipazione a progetti e altre iniziative di ricerca europee: 1) progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials); 2) *European Joint Programme (EJP) “CONCERT” (Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research)*; 3) Progetto EU “SHAMISEN” (Improvement of Medical and Health Surveillance in Nuclear Emergency Situations); 4) Valutazione dell’impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell’ambito della EU COST Action NORM4Building.
- Sviluppo ulteriore di modelli per la stima della dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione.

*Attività istituzionali internazionali*

- Consulenza su radioprotezione (per la Commissione Europea): 1) membro del gruppo di esperti (due per ogni Stato Membro) previsto dall’art. 31 del Trattato Euratom (GoE31); 2) membro del *Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards*, nell’ambito del GoE31; 3) corresponding member del *Working Party on Medical Exposures*, nell’ambito del GoE31; 4) commenti al rapporto EURADOS “*Technical Recommendations for Monitoring Individuals for Occupational Intakes of Radionuclides*”.
- Consulenza sulla ricerca in radioprotezione (per la Commissione Europea): deputy del rappresentante italiano al Comitato di Programma Euratom, sezione Fission.
- Network internazionali in materia di radioprotezione: 1) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ; 2) partecipazione al network EAN-NORM e al relativo Working Group ALARA Culture; 3) partecipazione al network Global Health Security Initiative

(GdL Radiological/Nuclear); 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (da materiali da costruzione).

- *Consulenza* su protezione da esposizione al radon (per l'IAEA). Partecipazione alla missione IAEA in Georgia per lo sviluppo di un piano nazionale radon.

#### *Attività istituzionali nazionali*

- *Attività normative e regolatorie*. Collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: 1) partecipazione al gruppo redazionale, 2) coordinamento di 2 GdL (sul radon e su NORM e materiali da costruzione), 3) partecipazione ad altri 5 GdL (su principi generali di radioprotezione, autorizzazioni, protezione dei lavoratori, protezione della popolazione, emergenze radiologiche e nucleari); 4) preparazione di bozze di articolato di recepimento su diverse parti della direttiva.
- *Attività normative e regolatorie*. Consulenza e collaborazione col Ministero della Salute per il recepimento e attuazione della Direttiva 2013/51/Euratom sul controllo della radioattività in acque destinate al consumo umano: 1) elaborazione bozza di d.lgs. di recepimento; 2) riunioni presso il Dip. Politiche Europee per discutere bozza di decreto legislativo di recepimento (poi approvato come DL.vo 28/2016); 3) riunioni con le Regioni, le ARPA e i gestori per discutere problematiche applicative del DL.vo 28/2016; 4) preparazione di una bozza del DM di indicazioni operative alle Regioni per l'uniforme applicazione del DL.vo 28/2016, inviata all'Uff. Legislativo del Ministero della Salute; 5) partecipazione alla riunione del Consiglio Superiore di Sanità per discutere sulla bozza del DM di indicazioni operative alle Regioni.
- *Piani di prevenzione*. Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005), con varie attività, tra cui: 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) aggiornamento del sito web [www.iss.it/radon](http://www.iss.it/radon), 3) coordinamento di un GdL nazionale sulle azioni di prevenzione e risanamento; 4) coordinamento di un GdL nazionale sui principi per l'elaborazione di un nuovo Piano Nazionale Radon che tenga conto della Direttiva 2013/59/Euratom.
- *Consulenza* (al Parlamento). Componente della Task Force, coordinata dal Presidente dell'ISS, per seguire e supportare i lavori della Commissione parlamentare di inchiesta sugli effetti dell'utilizzo dell'uranio impoverito.
- *Consulenza* su emergenze radiologiche e nucleari: 1) per la Protezione Civile: partecipazione alle attività del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari); 2) per il Min. Salute: tre componenti del *Tavolo tecnico permanente per l'informazione sulla protezione contro i rischi da radiazioni ionizzanti*.
- *Consulenza* (a Ministero Salute) per fornire elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su esposizione al radon e a NORM.
- *Consulenza* (ai Prefetti e al TAR del Lazio) su problematiche di radioprotezione connesse a contaminazione da NORM in impianti industriali e valutazione delle esposizioni della popolazione e dei lavoratori: 1) Partecipazione alla commissione della prefettura di Caltanissetta ex art. 126 bis del DL.vo 95/230 s.m.i. per la gestione dello smantellamento dell'impianto di produzione di acido fosforico nel petrolchimico di Gela; 2) verifica sul contenuto di radioattività delle ceneri della centrale termoelettrica di Torrevaldaliga Nord (ordinanza N. 9151/15 del TAR del Lazio).
- *Rapporti sulla radioattività in Italia*: collaborazione con ISPRA per il XII Rapporto sulla qualità dell'ambiente urbano. Cap. 5: Qualità dell'aria - 5.5: Esposizione al gas radon indoor.

- Formazione su radon: organizzazione del corso nazionale (di 2 giorni) La protezione dal radon nelle abitazioni e nei luoghi di lavoro: quadro generale, metodi e strumenti per il risanamento degli edifici e aspetti normativi, rivolto al personale ASL.

*Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina*

Il Reparto nel corso del 2016 ha svolto le seguenti attività:

- EURATOM NFRP 9 workshop presso la European Society of Radiology, Vienna.
- Radiation Protection Week 2016 presso il Public Health England, Oxford.
- Recepimento della Direttiva della Comunità Europea 13/59. Gruppo Tematico GT7: Esposizioni mediche presso l'ISS
- Convegno “Presentazione del documento: Indicazioni operative per l’ottimizzazione della radioprotezione nelle procedure di Radiologia Interventistica” presso l'ISS.
- Convegno “Risonanza Magnetica in Medicina 2016: dalla ricerca tecnologica avanzata alla pratica clinica” presso l'Università di Bologna.
- 9° Congresso Nazionale AIFM- Associazione Italiana di Fisica Medica presso l'Università degli Studi di Perugia.
- Convegno “Presentazione del documento: Indicazioni operative per l’ottimizzazione della radioprotezione nelle procedure di Radiologia Interventistica” presso l'ISS.
- ICEP 2016- Corso Internazionale Procedure Endovascolari presso il Policlinico Casilino, Roma.
- Convegno “Risonanza Magnetica in Medicina 2016: dalla ricerca tecnologica avanzata alla pratica clinica” presso l'Università di Bologna.
- 9° Congresso Nazionale AIFM- Associazione Italiana di Fisica Medica presso l'Università degli Studi di Perugia.
- Convegno “Presentazione del documento: Indicazioni operative per l’ottimizzazione della radioprotezione nelle procedure di Radiologia Interventistica” presso l'ISS.

*Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi*

- Sviluppo e utilizzo di tecniche d’indagine strutturale realizzate mediante l’uso di fasci di elettroni quali: la microscopia elettronica (a trasmissione ed a scansione), le spettroscopie ad essa associate (degli elettroni e dei raggi-X) e le tecniche di diffrazione (microscopia elettronica analitica). Metodologie per lo studio termodinamico e strutturale di films monomolecolari (Langmuir films, microscopia ad angolo di Brewster).
- Studio di nanoparticelle solide (oro, argento, rame, cromo, vanadio, palladio, piombo, nichel, ferro, silicio, carbonio, polimeri) impiegate nella progettazione di nuovi materiali dalle innovative proprietà ottiche (vetri), chimiche (catalizzatori) fisiche ed elettriche (nanotubi).
- Studio di aggregati sopramolecolari di lipidi e proteine in fase liquida e dei complessi meccanismi che regolano l’aggregazione proteica, in presenza o in assenza di lipidi, che sono alla base di importanti patologie umane quali, ad esempio, le patologie amiloidee o la farmacoresistenza.
- Elaborazione di segnali cardiovascolari per la predizione della fibrillazione atriale e per la stima dell’attività del sistema nervoso autonomo in diversi modelli sperimentali (fibrillazione atriale post-operatoria, fibrillazione atriale parossistica, ipertensione). Analisi dell’interazione tra il campo elettromagnetico a radiofrequenza di uno scanner di risonanza magnetica e i dispositivi medici impiantabili attivi cardiaci.
- Sviluppo di indici di predizione di fibrillazione atriale basati su indici elettrocardiografici e di predisposizione genetica. Messa a punto di un sistema per la monitoraggio continuo e non invasivo della pressione arteriosa in risonanza magnetica. Implementazione di un database nazionale di informazioni relative a esami di risonanza magnetica su pazienti

portatori di dispositivi medici impiantabili attivi cardiaci, comprendente anche gli usi off-label.

- Sviluppo di sistemi di intelligenza artificiale e di machine learning finalizzati alla diagnosi automatica al fine di ottimizzarne l'appropriatezza.
- Potenziamento del cluster di calcolo scientifico ad alte prestazioni e sviluppo ed implementazione di software di biologia computazionale.

#### *Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*

##### *Attività di ricerca*

- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare, in pazienti affetti da tendinopatia e fascite plantare, e in pazienti obesi.
- Sviluppo di metodi e strumenti per l'analisi e la valutazione statistica di registrazioni elettroretinografiche (ERG) ottenute in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.

##### *Attività istituzionale di controllo e formazione*

- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Revisione delle linee guida per l'attività di controllo nei trapianti e formulazione di un protocollo di intesa con il CNT.
- Pareri per autorizzazioni in deroga ed in procedimenti giudiziari riguardanti DM.
- Partecipazione a comitati CEL.
- Tutoraggio per tesi di laurea nell'ambito del Corso di Laurea in Podologia (Tor Vergata).

## **Descrizione dei Reparti**

### **Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

## Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

## Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

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

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

## Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di valutazione tecnologica in relazione a dispositivi medici 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 per diagnosi dei tumori nell'uomo e studi 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 istituzionale 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.

Le attività del Reparto si riferiscono in particolare 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.
- caratterizzazione di nanomateriali presenti in prodotti di uso quotidiano o in dispositivi medici.
- studi degli effetti dell'esposizione a nanoparticelle, presenti in prodotti di uso quotidiano o in dispositivi medici, mediante sistemi *in vitro*, con particolare riguardo alle infezioni microbiche e all'effetto citotossico.

## 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

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione delle esposizioni, delle dosi e dei 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).
- Predisposizione e coordinazione programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).
- Supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Ministeri Salute, 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 alla valutazione delle tecnologie biomediche, con un approccio che integra temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica.

Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico a temi quali la:

- 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 appositamente sviluppati, che vengono impiegati per la valutazione funzionale di pazienti e popolazione anziana in genere.

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

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

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**

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate.

Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica.

L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di 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 una corretta sinergia tra Pubblico e Privato.

Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 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 2016**

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2016 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti e attività, sperimentazioni cliniche e Progetti finanziati dal Ministero della Salute, MAECI e dall'AIFA:

- "New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes", progetto approvato nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2010" (con scadenza prorogata a novembre 2016) e finanziato dal Ministero della Salute.
- "Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV", progetto GILEAD Fellowship Program 2014-2016.
- "Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti", progetto GILEAD Fellowship Program 2014-2016.
- "Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development" progetto di ricerca finalizzata e finanziata dal Ministero della Salute 2014-2016.

- “Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico/molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV positiva, ad alto rischio di infezione”, progetto GILEAD Fellowship program 2016-2018.
- “A clinical observational study on HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy”, progetto presentato al Ministero della Salute nell’ambito della Ricerca Finalizzata 2016.
- “Sviluppo di vaccini innovativi contro l’Herpes simplex virus di tipo 1 e 2”, progetto presentato al Ministero della Salute nell’ambito della Ricerca Finalizzata 2016.
- “Effetto della terapia anti-HCV con farmaci DAAs sull’outcome virologico e immunologico in pazienti in terapia ART co-infetti HIV/HCV”, progetto presentato al Ministero della Salute nell’ambito della Ricerca Finalizzata 2016.
- “Ruolo della proteina Tat di HIV-1 nella genesi e persistenza dei reservoir virali”, progetto presentato al Ministero della Salute nell’ambito della Ricerca Finalizzata 2016.
- “Studi preclinici e clinici sugli effetti anti-angiogenici e anti-tumorali di farmaci antiretrovirali nella prevenzione e terapia del cancro della cervice uterina”, progetto presentato al Ministero della Salute nell’ambito della Ricerca Finalizzata 2016.

## Descrizione dei Reparti

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

La missione del Reparto è quella di studiare gli aspetti patogenetici, clinici, virologici ed epidemiologici dell’infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni “fragili e sensibili” a rischio di infezione da HIV nel nostro Paese, quali migranti, adolescenti, tossicodipendenti, omosessuali, detenuti, ecc., allo scopo di incrementare la conoscenza della storia naturale dell’HIV/AIDS in contesti sociali economicamente disagiati e/o caratterizzati da peculiari aspetti ambientali, culturali e igienici e promuovere adeguati comportamenti di prevenzione dall’infezione. Un aspetto particolarmente importante della missione è quello di contribuire a migliorare il servizio di Sanità Pubblica sia in Italia, sia nei Paesi in via di sviluppo, con lo scopo di creare le basi per condurre studi clinici controllati e altamente qualitativi, con farmaci e vaccini contro l’HIV/AIDS. In linea con la sua missione, il Reparto esegue studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, “fragili” o “sensibili”, secondo la definizione che ne dà l’ECDC, e nella popolazione generale italiana, allo scopo di monitorare l’eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in queste popolazioni. In particolare, il Reparto è impegnato in studi per identificare i differenti sottotipi e le forme ricombinanti e per investigare la presenza di varianti di HIV portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali circolanti nelle popolazioni sensibili dei migranti, dei detenuti e dei tossicodipendenti. In questa sua attività il Reparto è al centro di un Network comprendente, alla fine del 2016, 15 centri clinici localizzati in tutta Italia e in Sardegna. I risultati degli studi mettono in evidenza un’elevata eterogeneità delle forme di HIV nella popolazione dei migranti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza alla terapia antiretrovirale anche in individui naïve per la terapia, in tutte le popolazioni sensibili studiate e nella popolazione italiana. Questi risultati confermano, pertanto, la necessità di sviluppare appropriate strategie di sorveglianza delle variabilità molecolare dei ceppi di HIV circolanti nelle popolazioni “sensibili” e nella popolazione generale italiana, allo scopo di attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione di queste varianti in Italia.

Il Reparto è anche impegnato in attività di prevenzione dell’infezione da HIV. In particolare ha collaborato in studi mirati a monitorare i comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili, quali

i giovani adolescenti e ad implementare interventi di prevenzione. Inoltre il Reparto è impegnato nel campo della formazione del personale sanitario a contatto con le popolazioni fragili dei migranti con l'obiettivo di migliorare le conoscenze riguardo il contesto sociale e culturale dei pazienti e promuovere un maggiore accesso della popolazione migrante ai servizi dell'SSN.

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 coinvolto nelle attività di questo Programma, le quali, prevedono interventi per lo sviluppo del Servizio Sanitario in selezionate aree del Sudafrica, la conduzione di un trial clinico terapeutico di fase II negli adulti con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003), sviluppato dal Centro Nazionale AIDS e il trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.

Infine, il Reparto è inserito nelle attività di valutazione e verifica della conformità dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* relativi all'infezione da HIV-1 e HIV-2 e all'infezione da HTLV-I e HTLV-II.

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

Il Reparto svolge 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 che sviluppa, valida e utilizza saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a: i) determinare gli effetti di Tat, da solo o complessato ad Env, sull'infettività di HIV e immunomodulatori su cellule presentanti l'antigene (APC), con particolare riguardo alla selettiva internalizzazione, mediata da recettori integrinici, della proteina da parte delle APC (cellule dendritiche, endoteliali e macrofagi), alla successiva attivazione cellulare e capacità di aumentarne la risposta immunitaria diretta contro l'HIV; ii) studiare le risposte innate e adattative cellulari in seguito all'infezione da HIV o all'immunizzazione con vaccini basati su Tat, mediante valutazione dell'attività immunoregolatoria e omeostatica della proteina, usata come antigene vaccinale, su immunoattivazione e immunosenescenza; iii) sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati e altre molecole (integrine) coinvolte nel complesso di entrata di HIV, per lo sviluppo di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS; iv) determinare il ruolo di Tat, da solo o complessato ad Env, sia nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti sia nella capacità di modificare il pathway di entrata di Env, rendendolo dipendente dalle stesse integrine che mediano l'internalizzazione di Tat e inibendo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali presenti sulle APC con conseguente aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione; v) studiare l'interazione tra la proteina Tat e l'endotelio e il cross-talk con cellule linfo-monocitarie, mediante la valutazione dell'adesione e internalizzazione della proteina in cellule endoteliali e la produzione di citochine infiammatorie, con implicazioni sulla suscettibilità all'infezione da HIV da parte delle cellule endoteliali e trasmissibilità del virus a cellule linfo-monocitarie, per l'approfondimento delle conoscenze relative al cross-talk tra

sistema vascolare e immune nonché alla genesi e alla persistenza dei reservoir virali; vi) sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

## Reparto Patogenesi dei retrovirus

La missione del Reparto è quella di studiare i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV, con particolare riferimento alle caratteristiche molecolari e antigeniche e alle proprietà delle proteine di HIV.

Le attività svolte dal Reparto sono le seguenti:

- 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. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato la possibilità di semplificare in modo critico l'applicazione di questa strategia per la cui efficacia abbiamo dimostrato essere sufficiente l'impiego di metodiche di vaccinazione con DNA;
- Studio dei meccanismi di diffusione dell'infezione di HIV nel paziente infetto, con particolare riguardo alla formazione dei “viral reservoirs” e della slatentizzazione del virus HIV. Sulla base delle nostre recenti osservazioni secondo le quali esosomi da cellule infettate da HIV-1 incorporano proteine biologicamente attive (in particolare la metalloproteasi ADAM17), abbiamo esteso le nostre osservazioni sugli effetti degli esosomi sull'espressione di HIV in cellule primarie latentemente infette. I risultati di questi studi potranno avere rilevanza non solo per svelare nuovi meccanismi patogenetici di HIV, ma anche per migliorare le attuali strategie farmacologiche mirate all'eradicazione del virus;
- Studi sugli effetti patogenetici della proteina regolatoria Nef di HIV, in particolare come effettore dei meccanismi indotti da esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1.

## Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con SIV, virus chimerici SIV/HIV (SHIV), HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2016 è terminato il lavoro sull'efficacia protettiva di un vaccino Tat con particolare enfasi allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG nel plasma di scimmie vaccinate e non con proteina Tat di HIV con diverso outcome virologico dopo infezione sperimentale con SHIV.

Altre attività del Reparto sono state indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle 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). Nel campo della patogenesi, il lavoro si è focalizzato sulla caratterizzazione di genomi virali nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi studi preclinici di vaccinazione preventiva. In prosecuzione di progetti precedenti, cloni di cellule B derivate da scimmie vaccinate e “protette” dopo challenge con SHIV89.6P e produttori *in vitro* anticorpi contro Tat ed Env sono stati

utilizzati per generare anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico. In particolare, tramite phage display, sono stati identificati due scFV (VH/VL $\lambda$ ) contro Tat. Le sequenze codon ottimizzate sono state inserite nel vettore di espressione pOPE101-215Yol. La produzione e purificazione di questi due scFV sono in corso secondo metodologie standardizzate. Seguiranno quindi studi per la loro caratterizzazione (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Contestualmente, sono stati sottoposti progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN, mirante alla "cura" contro HIV. 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, molecolare e istologica.

Nel 2016 il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti nel corso di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa per quanto riguarda la sicurezza e la 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, 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 nuovi candidati vaccinali e presidi innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS e le sindromi associate.

In particolare le attività del Reparto includono:

- Gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli dei piccoli animali (roditori).
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di autorizzazione 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 e studi osservazionali longitudinali e trasversali.
- La conduzione di studi osservazionali e sperimentazioni cliniche di fase I/II/III, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con Contract Research Organization (CRO).
- Lo sviluppo e standardizzazione di saggi diagnostici specifici e l'allestimento di Procedure Operative Standard (SOP) per il monitoraggio di studi cliniche condotti in aree geografiche con caratteristiche genetiche ed epidemiologiche diverse (Europa e Paesi in via di sviluppo), e diretti all'allestimento e validazione di nuovi test diagnostici per vaccini innovativi contro l'HIV/AIDS e malattie infettive a trasmissione sessuale, in Europa e nei Paesi in via di sviluppo (ISS-Core Lab di Immunologia e Virologia).
- L'esecuzione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei partecipanti a sperimentazioni cliniche e studi osservazionali (ISS-Core Lab di Immunologia e Virologia e in collaborazione con una struttura di ricerca certificata). La valutazione della risposta immune umorale e cellulare contro

antigeni virali e candidati vaccinali e le valutazioni virologiche seguono una strategia di analisi diversificata comprendente valutazioni di “prima” e “seconda linea”. Le analisi di “prima linea” comprendono indagini necessarie a soddisfare l’obiettivo primario dello studio (determinazione e titolazione di anticorpi specifici, risposta linfoproliferativa e valutazione della produzione *in vitro* di citochine in risposta a antigeni specifici e antigeni “recall”, viremia plasmatica di HIV-1, ecc.). Le determinazioni di “seconda linea”, eseguite in base alla disponibilità residua dei campioni, includono indagini volte ad esplorare in maggior dettaglio le caratteristiche della risposta immuno-virologica (caratterizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie, epitope-mapping e neutralizzazione degli anticorpi specifici, sequenziamento e analisi del genoma di HIV-1, determinazione delle copie di DNA provirale di HIV-1, ecc.).

- Allestimento e validazione di nuovi test diagnostici volti al monitoraggio delle sperimentazioni cliniche di terapie innovative contro l’angiogenesi e i tumori associati all’AIDS (ISS-Core Lab di Immunologia e Virologia).
- L’analisi statistica dei dati raccolti negli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di relazioni tecniche specifiche e della 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) ha la missione di coordinare e sostenere studi epidemiologici sui principali problemi di sanità pubblica in Italia, di promuovere e coordinare sistemi di sorveglianza e registri e di promuovere interventi sostenibili ed evidence based di prevenzione e promozione della salute. Il CNESPS opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie. Nello svolgimento delle sue attività è elevato il grado di interazione con le strutture centrali e territoriali dell'SSN e con altri istituti e organismi nazionali (Agenas, AIFA, ISTAT, IZS, INMP, Istituto Nazionale Tumori, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Università, IRCCS, Società scientifiche).

Da anni il CNESPS svolge attività di formazione rivolta al personale dell'SSN, sia con corsi di tipo frontale nella propria sede o nelle Regioni che ne fanno richiesta che con corsi a distanza.

Il CNESPS è conosciuto a livello internazionale e interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention, NIH, Institute of Health Metrics University of Washington*), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, EMA, ECDC). Al proprio interno è presente il *WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol*, il cui mandato di collaborazione è stato rinnovato sino al 2017, che fornisce consulenza e assistenza al *WHO Regional Office for Europe* per il Programma Alcol e Droga e partecipa ai working group meeting.

Molte attività vengono condotte con il supporto di finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni Europee, altre istituzioni internazionali, Regioni e Ministero della Salute e che richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale che viene espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in 9 Reparti tematici, l'Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale) e il Centro operativo per la Procreazione Medicalmente Assistita (unità indipendente dal 2006) che sono descritti di seguito nel dettaglio. Sono poi presenti presso la Direzione 3 gruppi di lavoro: a) l'Unità di Formazione e Comunicazione, con competenze trasversali relative non solo alla formazione ma anche alla progettazione e ai processi comunicativi; b) i sistemi di sorveglianza PASSI e Passi d'Argento che raccolgono in continuo informazioni sui fattori di rischio e comportamenti connessi alla salute nella popolazione adulta e anziana italiana, sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di prevenzione delle malattie croniche, sulla qualità della vita e sui bisogno di salute; c) il gruppo sulle Patologie Cronico Degenerative Complesse che svolge attività e progetti che hanno come obiettivo primario la promozione della salute e la prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle patologie cronicodegenerative complesse, nell'ottica di promuovere la gestione integrata di tali patologie, con attività di supporto ad azioni di governance e networking.

All'interno del CNESPS è anche presente una biobanca che contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 45.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità ([www.iss.it/biobankcnesps](http://www.iss.it/biobankcnesps)).



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.

A fine 2016 il Centro includeva 145 persone, di cui 89 a tempo indeterminato, 44 a tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 8 a carico di fondi ISS. Infine erano presenti 4 persone tra tirocinanti, tesisti e borsisti.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2016 ne risultano attive nel Centro 93 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNESPS nel 2016 ha pubblicato 145 articoli su riviste indicizzate e 45 abstract a convegni.

## Resoconto attività 2016

Le attività condotte sono sintetizzate per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS abbia contribuito in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nell'SSN.

### *Attività di ricerca epidemiologica*

*Salute generale della popolazione adulta e anziana:* utilizzazione dei dati del Sistema di Sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento per attività di ricerca su diverse tematiche con diversi gruppi e enti di ricerca (Osservatorio Nazionale Screening, IGEA, Università di Torino, CPO Piemonte, ISPO Toscana, SIPREC, Epi Piemonte, CeRIMP, ISTAT, diverse strutture ISS), in particolare progetti sulle disuguaglianze sociali nella salute (progetti Agenas “CRISALIDI: Misurare l'impatto della crisi sulla salute e sulle disuguaglianze” e “Realizzazione di un sistema standardizzato di misure delle disuguaglianze di salute, in sistemi d'indagine e sorveglianza già disponibili al fine di identificare priorità e target e valutare l'impatto di elementi di contrasto”);

*Salute in aree inquinate:* studi sull'impatto dell'esposizione ad amianto; partecipazione al progetto “Piano straordinario di interventi sanitari nel Sito di Interesse Nazionale di Biancavilla”; studi sull'epidemiologia della silicosi in collaborazione con i Centri Regionali Amianto e l'INAIL (area di Ricerca, ex-ISPEL); proseguita la collaborazione con il *WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*, partecipazione al progetto CCM “Un sistema permanente di Sorveglianza epidemiologica nei siti contaminati”;

*Studi su patologie varie:* valutazione di impatto del Regolamento (UE) 1297/2014 sulla frequenza e gravità degli incidenti da esposizione a detersivi per lavatrici in Italia e in altri Paesi europei; valutazione di impatto della normativa Italiana ed europea sugli incidenti causati da esposizioni a liquidi per sigarette elettroniche; proseguita la collaborazione con il CNMR dell'ISS, per l'elaborazione di stime integrate di occorrenza, basate sull'integrazione di dati del Registro Nazionale Malattie Rare, e delle basi dati Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dell'Ufficio di Statistica; proseguiti gli studi sul fenomeno suicidario condotti in collaborazione con NESMOS UOC di Psichiatria, Centro per lo Studio e per la Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio; partecipazione agli studi osservazionali Enfasi auto e Enfasi ospedali e all'indagine Global Youth Tobacco Survey (GYTS);

*Malattie cardiovascolari:* aggiornamento del follow-up della banca dati delle coorti longitudinali di popolazione generale adulta del Progetto CUORE, con la ricerca dello stato in

vita, della mortalità totale e specifica per causa fino a dicembre 2014; analisi sulla associazione fra i fattori di rischio cardiovascolare e lo sviluppo di tumori nell'area Latina, follow-up degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali; analisi statistica descrittiva dei fattori di rischio cardiovascolare e delle condizioni a rischio in età avanzata (75-79 anni); collaborazione internazionale con Imperial College di Londra nell'ambito del Progetto NCD Risk Factor Collaboration fornendo i dati delle coorti longitudinali; iniziata l'analisi predittiva dei nuovi biomarcatori di rischio cardiovascolare (LPa) determinati nell'ambito del progetto BIOMARCARE; partecipando al progetto EUROHEART II è stato esplorato il possibile contributo della riduzione della mortalità in 9 Paesi europei attraverso il miglioramento dello stile di vita; nell'ambito dello studio EHES è stata realizzata l'analisi descrittiva relativa alla pressione arteriosa, all'ipertensione e allo stato del controllo nei Paesi europei; nell'ambito del progetto MORGAM è stata valutata nelle coorti europee l'incidenza per la cardiopatia coronarica e per l'ictus nei diversi livelli socio-economici;

*Epidemiologia clinica:* aggiornato il follow-up dei pazienti a 4-5 anni dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) dello studio OBSERVANT; implementate alcune analisi dello studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato; proseguito lo studio sul trattamento del forame ovale pervio (*Patent Foramen Ovale*, PFO) (studio OPTION) con l'arruolamento attivo di neurocardiologie Italiane e raccolta di dati *ad hoc* in pazienti con stroke criptogenetico sottoposti o meno a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO; nell'ambito dello Studio gestione dei pazienti nel post-infarto sono state condotte le prime analisi che riguardano la valutazione a lungo termine del rischio trombotico in pazienti sopravvissuti ad un evento SCA; avviato lo studio OBSERVANT II che prevede l'arruolamento dei centri di emodinamica nazionali per la raccolta di informazioni cliniche in pazienti con stenosi aortica trattati con protesi TAVI di nuova generazione; raccolta dati relativa alle terapie e al follow-up dei pazienti arruolati con epatite cronica da HCV (studio PITER); con l'INMP avviata la linea guida "Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela sanitaria per i migranti ospiti presso i centri di accoglienza"; selezione degli articoli per i 5 quesiti della LG sul passaporto biologico degli atleti; organizzata la riunione di start-up del progetto di rete sull'atassia pediatrica; iniziate le attività del progetto di una Ricerca Finalizzata sull'appropriatezza nell'assistenza dei pazienti con idrocefalo normoteso che presentano un quadro di parkinsonismo e demenza; proseguita l'attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione e la partecipazione ad un network di clinici e riabilitatori nella gestione dei pazienti con paraparesi spastica, distrofia miotonica, cefalea cronica, demenze, malattia di Parkinson, SLA, sclerosi multipla ed epilessia;

*Farmaco/dispositivo-epidemiologia:* Concluso lo studio sull'incidenza degli interventi protesici di anca e ginocchio nella popolazione under 65, definite la metodologia di controllo di qualità dei dati del Registro RIAP, implementata la raccolta dati in Regione Campania; proseguimento del progetto Rischio di demenza di Alzheimer associato all'uso di inibitori di pompa protonica attraverso uno studio caso-controllo tra i residenti della Regione Umbria con età  $\geq 65$  anni; valutazione della proporzione di utilizzatori di farmaci anti-TNF che vanno incontro a una sostituzione nella Regione Umbria; analisi della prescrizione farmaceutica nella Regione Umbria e nella Provincia autonoma di Bolzano; conclusa l'analisi dei dati sulla Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica dello Studio Apache; condotti studi su alcune classi di farmaci assunti in gravidanza e allattamento in collaborazione con il Centro Antiveneni di Bergamo; promozione e sostegno dell'allattamento, incluso l'uso dei farmaci, attraverso una FAD che ha coinvolto oltre 26000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese; studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in

pediatria: obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione tramite Pronto Soccorso associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per alcune patologie acute;

*Tumori:* analisi congiunta degli andamenti temporali 1999-2010 di incidenza, sopravvivenza e mortalità per tumore in Italia per area geografica, resi disponibili dai registri tumori Italiani; avviate le attività del progetto FORECARE finalizzato ad ampliare il panorama degli indicatori sui sopravvissuti a tumore nel software statistico MIAMOD/PIAMOD distribuito da ISS; avviato lo studio sul follow-up clinico a 10 anni dalla missione per la coorte SIGNUM in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico della Difesa (OED); proseguite le attività del progetto EPICOST che vuole fornire ai decisori di politica sanitaria uno strumento di analisi utile alla pianificazione delle risorse da destinare all'oncologia e di cui avvalersi per valutare la spesa attuale e prevedere l'impegno economico futuro; proseguita l'attività del progetto internazionale Transexpo con l'identificazione di una coorte di circa 20000 bambini di Roma che hanno vissuto in 3000 edifici nei quali si trovano cabine elettriche di trasformazione; proseguita la collaborazione, nell'ambito del consorzio INTERPHONE, per studi su effetti di esposizione a telefoni cellulari, esposizione a rumore, a radiazioni ionizzanti e a esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa e a radiofrequenza; raccolta e messa a sistema di big data da integrare in un modello di supporto decisionale per i tumori di testa collo (progetto BD2Decide- Horizon2020); contribuito alla realizzazione di una nuova versione del software COMPREV, reso disponibile dal National Cancer Institute, con lo sviluppo di un nuovo algoritmo di calcolo finalizzato alla stima della prevalenza dei pazienti con diagnosi di tumore per fase di malattia;

*Salute donna e bambino:* coordinamento del Progetto CCM "Studio Nazionale Fertilità"; coordinamento e conclusione di un progetto di ricerca sulla grave morbosità materna da causa emorragica collaborazione con 6 Regioni Italiane (Ministero della Salute-CCM 2013.); partecipazione al progetto di ricerca "Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie" (CCM 2015); partecipazione al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell'ambito del Progetto PERISTAT;

*Procreazione medicalmente assistita:* aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche e partecipazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena"; nell'ambito del progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA"; creazione e implementazione del software di raccolta dati;

*Salute mentale:* proseguimento dello studio su aspetti psicosociali dell'epilessia con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani; studio sui determinanti della salute mentale nella popolazione generale in collaborazione con l'ISTAT utilizzando i dati dell'indagine ISTAT sulle "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" del 2012-2013, sui giovani dai 15 ai 34 anni; in collaborazione con il sistema di sorveglianza PASSI si è studiata la qualità di vita della popolazione generale in occasione di disastri ambientali naturali: (popolazione residente in L'Aquila, a distanza di 3-5 anni dal terremoto del 2009); studio sui disturbi dello spettro autistico con lo studio FABIA (*FAMILY BURDEN IN INFANTILE AUTISM*) sul carico familiare nell'autismo; due studi sul rischio di depressione post partum, uno sui fattori di rischio psicosociale della depressione post-partum e uno di valutazione dell'efficacia nella pratica di un intervento psicologico di provata efficacia sperimentale; costruzione e validazione di strumenti

di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute, utilizzabili sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica; studi di valutazione degli effetti di esposizioni ambientali (stili di vita, fumo passivo, metalli ecc.) sullo sviluppo neuropsicologico;

*Invecchiamento:* proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi dei dati relativi alle due coorti longitudinali di anziani ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*); è proseguita l'analisi dei principali fattori di rischio età-correlati e di quelli associati a deterioramento cognitivo e demenze, al fine di fornire la base di evidenza per la programmazione sanitaria e gli interventi di prevenzione volti a favorire l'invecchiamento attivo e il mantenimento dell'autosufficienza in età avanzata; proseguita la collaborazione internazionale per la definizione dei profili di rischio di demenza nella popolazione generale attraverso il DESCRIPA (*DEvelopment of Screening guidelines and CRIteria for Predementia Alzheimer's disease*);

*Epidemiologia genetica:* nell'ambito dello studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi, si è conclusa, presso il polo l'IRCCS "E. Medea" del Friuli, la fase clinica di raccolta dei dati immunologici, genetici, epigenetici, psico-sociali e di *imaging* per i gemelli friulani; studio sui marcatori per la diagnosi precoce di psoriasi e artrite psoriasica collaborazione; nell'ambito dello studio MUBICOS (*MUltiple BIRTHs COhort Study*), è stato avviato il follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie delle circa 360 coppie di gemelli arruolati alla nascita; conclusa la fase di analisi dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari; nell'ambito del progetto Piccolipiù (coorte di circa 3000 neonati e delle loro madri) sono state raccolte informazioni su fattori di rischio in gravidanza, al momento del parto e nei primi 4 anni di vita e materiale biologico delle mamme e dei bambini, stoccato presso la banca biologica del CNESPS; iniziato un progetto di ricerca biomedica (Ricerca Finalizzata) in coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea e in pazienti gravemente obesi sottoposti a chirurgia bariatrica, sui meccanismi di danno e riparazione del DNA e alterazioni metaboliche;

*Malattie prevenibili da vaccino (MPV):* studi di valutazione dell'efficacia di campo del vaccino antiinfluenzale stagionale; studi di valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza della rosolia congenita; stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche; indagini KAP (*Knowledge Attitude and Practice*) nella popolazione e operatori sanitari nei confronti della vaccinazione; stima dell'incidenza, tasso di ospedalizzazione, complicanze e esito delle più importanti MPV;

*Modellizzazione e uso di Big Data:* valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo; stima e confronto del *burden* di MPV; analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità dovuto all'influenza; uso di Big Data con particolare riferimento alle MPV;

*Salute delle popolazioni migranti:* confronto della copertura vaccinale anti-influenzale tra migranti e popolazione italiana; confronto delle coperture vaccinali per la rosolia tra donne in età fertile immigrate e italiane mediante il sistema di sorveglianza PASSI;

*Preparazione a rischi e emergenze sanitarie:* valutazione delle attività di allerta rapida condotte durante l'EXPO' 2015.

*Partecipazione a Progetti e Joint Action europei e internazionali*

- EUROCARE
- RARECARE-Net
- COST (*European Cooperation in Science and Technology*) ACTION "Industrially Contaminated Sites and health Network" partecipazione al WG "Environmental and Health data";

- Collaborazione alla preparazione degli *Environmental Health Criteria* sui campi a radiofrequenza valutazione dei rischi da campi elettromagnetici a radiofrequenza effettuata da WHO, ICNIRP e ILO;
- *ASSET Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics*: coordinamento scientifico del Consorzio, Leadership di 2 WP e di 7 Task, Contribution in 20 Task;
- *CHRODIS-JA European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle* programma europeo Healthprogramme 2008-2013;
- JANPA “Joint Action on Nutrition and Physical Activity”;
- VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Efforts*);
- Rete ProVacMed (programmi vaccinali nei Paesi dell’area Mediterranea);
- PERPHECT (*Preparedness in the European Region for Public Health Emergencies and Cross Border Threats*);
- MEDILABSECURE;
- MEM-TP (*Training packages for health professionals to improve access and quality of health services for migrants and ethnic minorities, including the Roma*);
- CARE (*Common Approach for REfugees and other migrants’ health*);
- BRIDGE-Health;
- EHES *European Health Examination Survey*;
- “Well-School-Tech”;
- JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA;
- BISTAIRS Project *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*;
- ODHIN Project *Optimizing delivery of health care interventions*;
- ALICE RAP Project *Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project* ;
- INEBRIA *International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, ([www.inebria.net](http://www.inebria.net));
- VINTAGE *Good Health into Older Age*;
- FRESHER-*FoResight and Modelling for European HEalth Policy and Regulation*;
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*);
- WHO/Europe “*European Childhood Obesity Surveillance Initiative COSI*”;
- HEPCOM “*Promoting healthy eating and physical activity in local communities*”;
- DEM 2.

#### *Attività di Sorveglianza-Registri e Banca Biologica*

- Il CNESPS coordina Sistemi di sorveglianza e Registri su diverse patologie e eventi:
- 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: 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; predisposizione della relazione al Ministro della Salute e implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all’anno 2015; implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all’importazione e all’esportazione di gameti ed embrioni.
  - PASSI: coordinamento centrale e attività di supporto alle 21 Regioni e PA per sorveglianza, in continuo, sui fattori di rischio comportamenti connessi alla salute nella

popolazione adulta italiana (18-69 anni) e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di prevenzione delle malattie croniche; supporto tecnico-scientifico e metodologico per: formazione, messa a punto e adeguamento degli strumenti per la raccolta 2017, monitoraggio dati e performance 2016, analisi e diffusione e comunicazione dei risultati 2016;

- PASSI d'Argento: coordinamento centrale a supporto delle Regioni per l'avvio in continuo nel 2016 della sorveglianza sui fattori di rischio comportamentali, qualità della vita, salute e bisogni della popolazione anziana (65 anni e oltre) e molteplici aspetti connessi all'invecchiamento attivo;
- Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi e Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito (IC) in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze: coordinamento e gestione epidemiologica;
- Registro Nazionale Gemelli: potenziamento delle attività per trasformarlo da strumento di ricerca a osservatorio per la valutazione dei bisogni socio-sanitari della popolazione;
- Registro Italiano ArthroProtesi (RIAP): sviluppo di servizi informatici a supporto della raccolta dati e arruolamento nuovi partecipanti, avvio raccolta dati spalla. Dizionario RIAP-DM (anca, ginocchio e spalla): ampliamento della rete dei fabbricanti e condivisione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR) della Global Library e con il *National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man* (NJR) per inclusione delle caratteristiche tecniche dispositivi. Collaborazione con *International Society of Arthroplasty Registries* (ISAR). Avvio della collaborazione con Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori (RIP-RID);
- SEIEVA Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta: conclusione del progetto CCM sulla sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia; coinvolgimento nel "ECDC Hepatitis E virus expert group"; svolgimento delle attività di "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute", volte soprattutto allo studio e controllo di focolai epidemici;
- Sistema nazionale di sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: raccolta e valutazione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, attività svolte in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA, organi regolatori competenti per le categorie di prodotti di interesse (integratori, galenici a base di piante, omeopatici). Nel 2016, in ottemperanza al DM 9 novembre 2015, nel sistema di sorveglianza sono state raccolte e valutate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a preparazioni magistrali di cannabis per uso medico;
- Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE": coordinamento nazionale, calcolo della dimensione campionaria e estrazione del campione delle scuole per la raccolta 2016, assistenza alle Regioni durante tutto il periodo della raccolta dati, pulizia del database e analisi preliminari a livello nazionale, regionale e aziendale e aggiornamento della reportistica per Regioni e ASL;
- Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: coordinamento e gestione per la raccolta dati del 2014-15 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
- Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù: coordinamento e gestione per la sperimentazione del sistema;
- Sistema di sorveglianza della mortalità materna: coordinamento e gestione delle attività nelle 8 Regioni italiane partecipanti per la raccolta dati dell'anno 2016 e partecipazione in qualità di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) all'*International Obstetric Survey System* (INOSS) coordinato dal Regno Unito;

- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 1998-2002 e 2008-2012: analizzati e resi disponibili sul sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) i dati raccolti per macroarea, suddivisi nei diversi livelli socio-economici, relativi a condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità e sovrappeso, diabete).
- Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area Latina, nella stessa area che copre il registro tumori: è stato installato il programma che consente di effettuare il merge di mortalità e SDO, identificare gli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori, selezionare il campione di eventi da validare, inserire i dati per la validazione, stimare i valori predittivi positivi e stimare i tassi di attacco e la letalità;
- Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza;
- Progetto SISMA (Sistema Monitoraggio Alcol): attività di monitoraggio dell'impatto del consumo di alcol in Italia e di valutazione epidemiologica del rischio sanitario e sociale dell'alcol, rese fruibili attraverso un sistema online acquisito dal Ministero della Salute per il monitoraggio delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute, contribuendo al Programma Statistico Nazionale L'aggiornamento degli indicatori nazionali permetterà anche di continuare ad aggiornare e comparare gli indicatori europei specifici della JA ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*);
- SISTIMAL: definizione e realizzazione di un sistema di monitoraggio regionale su alcol e problematiche alcol-correlate, unitamente ad interventi di formazione;
- SIN-SEPI: mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni da Farmaci e Non-Farmaci completamento delle attività di revisione, classificazione, analisi descrittiva dei dati rilevati nel 2013; acquisizione e controllo di qualità dei dati riferiti al 2014;
- SNIB: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti Occupazionali, Ambientali e Domestici da Biocidi, conclusione delle analisi degli incidenti da biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative nel 2013;
- SNIF: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti Occupazionali, Ambientali e Domestici da Fitofarmaci; revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative nel 2013;
- FarViCAV Nazionale: continuazione della Farmacovigilanza degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai Centri Antiveneni; revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai Centri Antiveneni di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia nel 2014-2015 e confronto con le precedenti annualità (2014-2015);
- SNEP-AD: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli incidenti da Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico; revisione, classificazione e analisi degli incidenti causati da esposizione ad agenti pericolosi in ambiente domestico rilevati dal SIN-SEPI nel 2012-2013;
- SN-IDLC: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Detergenti Liquidi per Lavatrice in Capsule Monodosi attraverso il controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti per lavatrice rilevati dai Centri Antiveneni di Milano e di Bergamo nel 2014-2015;
- SN-ILSE: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Liquidi per Sigarette Elettroniche attraverso il controllo di qualità, classificazione e analisi degli incidenti verificatisi nel 2013-2014;
- SNIPEV: avvio della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Esposizione Volontaria a Farmaci, Non-Farmaci e Droghe da Strada;

- Registro SLA Regione Lazio: eseguita la raccolta dei casi di SLA prevalenti al 2016 nella Regione Lazio per la realizzazione del registro, coordinando una rete di 25 centri (centri di riferimento SLA individuati dalla Regione, centri ospedalieri e territoriali);

In collaborazione con i responsabili degli studi longitudinali del CNESPS si è provveduto al mantenimento della biobanca CNESPS e all'aggiornamento del sito ([www.iss.it/biobankcnesps](http://www.iss.it/biobankcnesps)). Al 2016 la biobanca contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità.

#### *Attività istituzionali*

Il CNESPS ha fornito in varie occasioni consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità Sanitarie Locali e il Parlamento. In particolare:

- Sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) di fonte PASSI (declinato per Regione) relativamente agli anni 2013, 2014 e 2015 secondo il nuovo protocollo operativo;
- Partecipazione ai tavoli di lavoro istituiti dal Ministero della Salute finalizzati all'aggiornamento del nuovo Sistema di Garanzia per il Monitoraggio dell'Assistenza Sanitaria;
- A supporto delle Regioni per il monitoraggio dei Piani Regionali di Prevenzione, e del Ministero della Salute per la valutazione degli stessi, sono stati prodotti e comunicati a Regioni e Ministero della Salute gli indicatori di fonte PASSI e PASSI d'Argento (adulti e anziani);
- È continuata la collaborazione al tavolo ministeriale della *Global alliance against chronic respiratory diseases in Italy* (GARD) su malattie respiratorie croniche, che utilizza i dati della sorveglianza per i profili socio-demografici delle persone affette da malattie croniche respiratorie;
- È continuata la collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening su i dati inerenti lo screening spontaneo che corredano ogni anno i dati di copertura rilasciati dal ONS;
- 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 2015 e preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2015;
- Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo");
- Valutazione del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita con produzione degli indicatori LEA regionali e delle informazioni necessarie alla Commissione nazionale di verifica della eliminazione del morbillo e rosolia;
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta: focolai epidemici di epatite virale A, legionellosi, malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis*, morbillo e listeria;
- Attività di Referente per l'Italia presso l'ECDC per numerose malattie infettive e per l'Advisory Forum e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a *The European Surveillance System* (TESSy);
- Partecipazione alla stesura della "Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione



- volontaria di gravidanza (Legge 194/1978) Dati definitivi 2014 e 2015, presentata al Parlamento il 7 dicembre 2016;
- Partecipazione al Tavolo Tecnico “Piena applicazione legge 194/78 (IVG)” istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute;
  - Attività di Principal Investigator per l’Italia per la Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) del WHO Regional Office for Europe;
  - Partecipazione alla European Women’s Health Strategy and the European Action plan for Sexual Reproductive Health coordinate dalla WHO;
  - Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l’implementazione di qualità del percorso nascita mediante l’attuazione completa dei contenuti dell’accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 dicembre 2010;
  - Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del DM 10 settembre 1998 “Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l’aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità”;
  - Partecipazione al Gruppo di Lavoro istituito presso l’Agenas per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza;
  - Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione della WHO;
  - Partecipazione al tavolo tecnico Ministero della Salute, ISS, ISTAT per la stima nazionale del rapporto di mortalità materno tramite procedure di record-linkage tra Certificati di Morte e SDO;
  - Partecipazione per l’Italia al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall’INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell’ambito del Progetto PERISTAT;
  - Partecipazione per l’Italia al network di ricerca internazionale sulla grave morbosità materna International Network Obstetric Survey System (INOSS);
  - Partecipazione alle seguenti attività: Segretariato di Farmacovigilanza, AIFA; Gruppo di lavoro per la vaccinovigilanza, AIFA; Gruppo di lavoro per l’analisi dei segnali, AIFA; Tavolo tecnico sull’uso medico della cannabis, Ministero della Salute; Prontuario farmaceutico ospedaliero regionale CO.Re.Fa Regione Lazio; Tavolo tecnico regionale per l’allattamento, Assessorato alla Salute, Regione Sicilia;
  - Partecipazione alla stesura della Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge Quadro n. 125/2001 in materia di alcol e problemi alcol-correlati;
  - Partecipazione al gruppo tecnico “Alcoldipendenza” Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l’attivazione del sistema SIND-Alcol;
  - Consulenza e contributi formali comunitari da parte dell’Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Rappresentante governativo di nomina da parte del Ministro della Salute nell’ambito del *Committee on National Alcohol Policy and Action (CNAPA)* istituita nel 2007 dalla CE;
  - MIA-PNAS Monitoraggio dell’Impatto dell’Alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute con attività di elaborazione dei dati del monitoraggio e ottempera all’esigenza di disponibilità del core set di indicatori predisposti dalla WHO nello *European Alcohol Action Plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020*;
  - Fornitura alla Direzione Generale Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute degli indicatori di sopravvivenza per tumore richiesti all’Italia dal progetto OECD “Health Care Quality Indicators”;

- Aggiornamento delle Banche Dati dell’Ufficio di Statistica, riguardanti Mortalità e SDO, con i dati che sono stati rilasciati rispettivamente da Istat (mortalità 2013) e Ministero della Salute (SDO 2014), con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia;
- Partecipazione come esperti al gruppo di lavoro “Governance” nell’ambito del ProgrammaCCM “Creazione e sviluppo del *network* italiano a supporto del progetto europeo Bridge, finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della *Health Information*”;
- Partecipazione alla Task Force Interdipartimentale istituita dal Presidente ISS per fornire supporto tecnico ai lavori della Commissione Parlamentare di Inchiesta sugli effetti dell’Uranio impoverito;
- Aggiornato il dataset *Health for All* a cura della WHO con le stime italiane al 2015 di incidenza e prevalenza per tumore su richiesta del Focal Point Italiano presso il Ministero della Salute;
- Partecipazione al gruppo di lavoro per la predisposizione di un documento tecnico propedeutico all’espletamento dell’attività di epidemiologica e di cancerogenesi sperimentale sui rischi connessi all’esposizione a campi elettromagnetici a bassa e alta frequenza (ex art. 4, comma 1, lettera b della Legge 36/2001);
- Partecipazione alla Piattaforma del Programma Guadagnare Salute in rappresentanza dell’ISS su nomina della Presidenza;
- Partecipazione al tavolo tecnico presso il Ministero della Salute sui disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell’infanzia e dell’adolescenza istituito con decreto del Ministro della Salute del 2016;
- Partecipazione al Consiglio tecnico-scientifico sull’uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all’articolo 5 del DL.vo 150/2012;
- Partecipazione al Gruppo di lavoro del Consiglio tecnico-scientifico sull’uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all’articolo 5 del DL.vo 150/2012 Gruppo 4 Informazione e Formazione;
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta: Epatite Virale A in MSM (*men who have sex with men*);
- Partecipazione, in rappresentanza dell’ISS, ai tavoli di Coordinamento Tecnico Scientifico relativi ai paragrafi 4 (Volumi ed esiti), 5 (Standard generali di qualità), 8 (Reti ospedaliere) e 10.1 (Ospedale di comunità) del Decreto 2 aprile 2015, n. 70;
- Referenti per l’Italia presso l’ECDC per numerose malattie infettive e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l’invio al TESSy.

#### *Attività di formazione*

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori dell’SSN e di Enti di ricerca, anche a livello internazionale, nel settore dell’epidemiologia, prevenzione delle malattie e promozione della salute, svolgendo un’intensa attività di formazione, e docenza, in presenza e a distanza, in corsi organizzati dall’ISS, dalle Regioni/ASL, dalle Università e da enti a livello internazionale, sulla metodologia della ricerca epidemiologica, sulla biostatistica e software per l’analisi dati, su specifici temi di sanità pubblica, prevenzione delle malattie e promozione della salute, sull’etica nella ricerca scientifica e sugli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking, sulla comunicazione e sul counselling.

In totale sono stati organizzati 20 corsi in presenza con una partecipazione complessiva di circa 660 persone e 2 corsi a distanza con circa 20.000 partecipanti.

Sono stati inoltre organizzati 13 convegni con una partecipazione complessiva di circa 2.400 partecipanti.

I temi principali trattati riguardano la metodologia della ricerca epidemiologica (mortalità materna, alcol, uso farmaci e reazioni avverse), la biostatistica e software per l'analisi dati (flussi dati correnti), specifici temi di sanità pubblica, prevenzione delle malattie e promozione della salute (sorveglianze di popolazione da 0+ a over 64, preparedness in emergenze, allattamento, medicina riproduttiva), l'etica nella ricerca scientifica e gli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking, i registri (di malattia, artroprotesi, SLA, atassia), la comunicazione (sicurezza dei prodotti di origine naturale), il counselling e le patologie complesse (PDTA, demenze, linee guida).

Inoltre il CNESPS collabora con il Servizio di Prevenzione dell'ISS per la formazione dei RLS e del personale ISS sui temi del rischio stress lavoro correlato e partecipa al percorso "Alleanza Scuola-Lavoro".

Sta svolgendo un Master biennale di II livello in "Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia applicata alla Prevenzione PROSPECT" in collaborazione con l'Università degli Studi di Palermo, la Regione Siciliana e il CEFPAS per il rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP (2015-2017) con 30 partecipanti.

Il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone in addestramento a livello nazionale e sede di addestramento nell'ambito dello *European Programme for Intervention Epidemiology Training* (EPIET).

#### *Attività di divulgazione e comunicazione*

All'interno del CNESPS esiste un gruppo di lavoro (Unità di Formazione e Comunicazione) che ha acquisito nel corso degli anni competenze trasversali relative ai processi comunicativi, in particolare per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute. Attualmente l'UFC è impegnata in specifici progetti di ricerca nazionali ed europei e in attività istituzionali e collabora con alcuni reparti del Centro.

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNESPS nel 2016 ha pubblicato 145 articoli su riviste indicizzate e 45 abstract a convegni.

Il CNESPS coordina inoltre la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN), inserto del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico composto attualmente da 21 persone. Nel 2016 sono stati prodotti e pubblicati 22 articoli scientifici. La pubblicazione degli articoli del BEN è reperibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/ben/>. Archivio online presente dal 2001 con 387 articoli consultabili, visitatori giornalieri 188 (per un totale di 5643 pagine consultate in un mese).

Nel 2016 è continuato il coordinamento delle attività del sito Epicentro ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)), portale per gli operatori di sanità pubblica, prodotto per migliorare l'accesso all'informazione epidemiologica, nell'ambito del servizio sanitario, tramite l'uso della rete internet. Dal 1° ottobre 2001 a oggi si contano quasi 30.000.000 di visite.

Attualmente Epicentro ha circa 14.000 contenuti indicizzati.

Il CNESPS gestisce o partecipa ad alcuni siti web tematici:

- [www.guadagnaresalute.it](http://www.guadagnaresalute.it)
- [www.epicentro.iss.it/passi/](http://www.epicentro.iss.it/passi/)
- [www.epicentro.iss.it/passi-argento/](http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/)
- [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma)
- [www.iss.it/gemelli](http://www.iss.it/gemelli)
- [www.iss.it/statistica](http://www.iss.it/statistica)
- [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)
- [www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it)
- [www.iss.it/seieva/](http://www.iss.it/seieva/)
- [bpac.iss.it](http://bpac.iss.it)

- [www.iss.it/site/outcome/BPAC2/](http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/)
- [www.outcomeresearch.it/](http://www.outcomeresearch.it/)
- [www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx](http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx)
- [www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/](http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/)
- [www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/](http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/)
- [www.outcomeresearch.it/OPTION/](http://www.outcomeresearch.it/OPTION/)
- [www.genitoripiu.it](http://www.genitoripiu.it)
- [www.okkioallasalute.it](http://www.okkioallasalute.it)
- [www.iss.it/itoss/](http://www.iss.it/itoss/)
- [www.iss.it/flue/](http://www.iss.it/flue/)
- [www.iss.it/mabi/](http://www.iss.it/mabi/)
- [www.iss.it/index.php?lang=1&id=30&tipo=45](http://www.iss.it/index.php?lang=1&id=30&tipo=45)
- Bollettini e rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali:
  - Influnet e FluNews (settimanale)  
[www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp);
  - West Nile News (settimanale) [www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/bollettino.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/bollettino.asp);
  - Morbillo&Rosolia News (mensile)  
[www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp);
  - Rosolia congenita e in gravidanza News (semestrale)  
[www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino.asp).
- Diffusione attraverso il sito [www.tumori.net](http://www.tumori.net) dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD) in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano.
- Diffusione e aggiornamento delle stime di sopravvivenza per tumore in Europa sul sito del progetto EURO CARE ([www.eurocare.it](http://www.eurocare.it)) gestito da ISS.
- Aggiornamento continuo del sito [www.iss.it/riap](http://www.iss.it/riap) che presenta l'organizzazione del progetto Riap, rende disponibili i rapporti tecnici e le pubblicazioni prodotte dal progetto e permette agli operatori l'accesso alle applicazioni web dedicate.
- [www.iss.it/demenze/](http://www.iss.it/demenze/) dedicato al tema delle demenze con la diffusione dei dati relativi alla mappa online dei servizi. Costante aggiornamento del sito web dedicato all'alcol [www.epicentro.iss.it/alcol/apd16.asp](http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd16.asp).

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto persegue l'obiettivo di accrescere le conoscenze in campo biomedico attraverso attività di formazione, sorveglianza, sviluppo di studi clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi, e infine la produzione e disseminazione di linee guida e altri documenti basati 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.

Nello specifico, vengono condotti 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, nonché per la valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria. Vengono pianificati implementati e mantenuti sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie quali l'epatite virale acuta. Vengono elaborati in modo sistematico e divulgati documenti di indirizzo, quali linee guida,

consensus conference e revisioni rapide, che includono raccomandazioni di comportamento clinico al fine di supportare le decisioni relative a specifici interventi sanitari.

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

#### *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 garantire ai pazienti i trattamenti più appropriati e di ridurre la variabilità di comportamento clinico, fenomeno, questo, riscontrabile nei diversi campi della medicina. La metodologia dell'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).
- Sorveglianza dell'epatite virale acuta  
Al fine di migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite virale acuta in Italia e promuoverne l'indagine e il controllo, il Reparto coordina la sorveglianza speciale SEIEVA: attraverso l'integrazione dei dati epidemiologici e microbiologici, viene stimato il contributo relativo dei principali fattori di rischio, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e la valutazione dell'impatto dei programmi di prevenzione. Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.
- 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.

#### *Formazione e comunicazione*

- Corso "Epidemiologia di base: principi e metodi"
- Corso "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai clinical trials agli studi osservazionali"

- Corso di formazione per valutatori della letteratura, all'interno dell'Accordo quadro di collaborazione per la realizzazione del programma "Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti"
- Stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.

*Attività in corso*

- Accordo quadro di collaborazione per la realizzazione del programma "Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti"  
Oggetto dell'accordo quadro è la collaborazione scientifica tra l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), l'ISS e la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), finalizzata alla redazione di documenti di sanità pubblica evidence-based, quali linee guida clinico-organizzative, documenti di revisione rapida e consensus conference, sui temi della salute e dell'assistenza sociosanitaria alle popolazioni migranti. Gli obiettivi dell'accordo di collaborazione sono: i) concorrere alla composizione del quadro conoscitivo per la definizione di politiche pubbliche inerenti alla salute dei migranti, attraverso la produzione di documenti di indirizzo *evidence-based* rivolti ai decisori a supporto delle scelte di programmazione sanitaria; ii) elaborare e diffondere evidenze clinico-organizzative sui modelli e sui percorsi di presa in carico del paziente immigrato, nell'ottica di migliorare l'efficacia e l'appropriatezza dell'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti.
- 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, allo stato attuale, copre circa il 78% 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 epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute  
L'obiettivo generale del progetto è quello di sviluppare un sistema di sorveglianza integrata epidemiologica-virologica delle epatiti virali acute. L'integrazione tra dati di caratterizzazione dei ceppi virali circolanti e dati epidemiologici (demografici, temporali, geografici e fattori di rischio) permette una miglior comprensione della circolazione dei virus dell'epatite in Italia, fornendo dati utili per l'identificazione precoce di focolai epidemici e per pianificare pronte strategie di intervento.
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: finalizzazione dello studio e diffusione dei risultati.  
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.
- Registro di patologia (studio 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 ha prodotto risultati relativi alla valutazione comparativa di efficacia a breve e medio termine delle procedure chirurgiche (AVR) e percutanee (TAVI) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Prosegue la raccolta di dati di follow-up per la valutazione comparativa di efficacia anche a lungo termine. A questa attività si è

affiancato l'avvio di una nuova fase dello studio (OBSERVANT II) dedicata ad una nuova raccolta dati che includa i device di nuova generazione. A questo studio si sono anche affiancate altre attività che rappresentavano spin-off dello studio e che riguardavano la valutazione di efficacia del trattamento TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei soli pazienti SASS ad alto rischio pre-operatorio e la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR.

- Studio OBSERVANT II  
Questo nuovo studio prevede l'arruolamento dei centri di emodinamica nazionali per la registrazione delle protesi TAVI di nuova generazione. OBSERVANT II rappresenta la fase II dello studio OBSERVANT ed ha l'obiettivo di valutare se gli esiti a breve e medio termine per i pazienti con stenosi aortica trattati con protesi di nuova generazione sono migliori rispetto a quelli rilevati nei pazienti trattati con protesi di prima generazione o sottoposti ad intervento chirurgico tradizionale.
- Studio PRIORITY  
Lo studio utilizza i dati raccolti nel 2002-2004 su oltre 34.000 pazienti sottoposti a intervento di BYPASS aortocoronarico isolato e arruolati nel "Progetto BPAC" per implementare analisi relative alla predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi. In particolare questo studio mira a creare un score di rischio a medio e lungo termine basato su fattori di rischio individuali preoperatori dei pazienti sottoposti a BYPASS aortocoronarico per predire mortalità e re-ospedalizzazioni. Inoltre prevede anche analisi dei costi legati ad eventi avversi che si verificano durante i 10 anni successivi all'intervento chirurgico.
- Studio OPTION  
Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del PFO vs il solo trattamento medico in pazienti con diagnosi di stroke criptogenetico. Lo studio prevede l'arruolamento delle neurocardiologie italiane e la raccolta *ad hoc* di dati clinici.
- Studio gestione dei pazienti nel post-infarto  
La collaborazione inter-istituzionale tra ISS e Gruppo Italiano della Cardiologia Preventiva e Riabilitativa mira a condurre studi a che riguardano la valutazione a lungo termine di mortalità e eventi cardiaci ricorrenti in pazienti sopravvissuti ad una sindrome coronarica acuta. Sono già stati analizzati e pubblicati dati che riguardano il destino di sopravvissuti all'infarto miocardico acuto e che sviluppano contestualmente scompenso cardiaco; sono in fase di analisi i dati che valutano gli esiti a lungo termine nei pazienti sopravvissuti all'evento acuto ad elevato rischio trombotico.
- FRESHER FoResight and Modelling for European HEalth Policy and Regulation  
FRESHER si avvale della collaborazione di 10 gruppi di ricerca europei. L'obiettivo complessivo del progetto è la rappresentazione di scenari futuri alternativi che verranno utilizzati per testare la capacità di politiche future nel contrastare efficacemente il carico delle *Non Communicable Diseases* (NCD). Il progetto produrrà stime quantitative del carico futuro globale delle NCD in Europa e del suo impatto sulle spese sanitarie, il benessere delle popolazioni, le disuguaglianze socio-economiche e nell'accesso alla salute. Verranno quindi studiati i potenziali cambiamenti conseguenti a diverse opzioni di politica sia sanitaria che non sanitaria. Il progetto è iniziato il 1° gennaio 2015 e avrà una durata di 36 mesi.
- Studio PITER  
Studio multicentrico a carattere osservazionale rivolto a pazienti con epatite cronica di tipo C precedentemente non trattati e seguiti secondo i protocolli utilizzati dai singoli centri partecipanti, compatibilmente con le più recenti linee guida nazionali e

internazionali e con la disponibilità di nuovi farmaci anti-HCV. Nell'ambito di questo studio di coorte vengono raccolti dati sia di natura clinica che paziente-centrati, al fine di valutare le nuove terapie non solo dal punto di vista di efficacia e sicurezza, ma anche per il loro impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Nel lungo termine questo studio potrà contribuire all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e fornire informazioni sull'appropriatezza delle cure per l'epatite C in tutto il territorio nazionale e sull'impatto dei nuovi trattamenti su morbilità e mortalità.

- 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.

#### *Collaborazioni*

- Dipartimento del Farmaco dell'ISS nell'ambito del progetto europeo FRESHER e dello studio PITER.
- Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) e Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM) nell'ambito dell'Accordo quadro di collaborazione per la realizzazione del programma “Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti”.
- Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Firenze. Collaborazione mirata ai seguenti obiettivi generali: concorrere all'elaborazione, la diffusione e la valutazione di linee guida e altri documenti evidence-based rivolte al personale del Sistema Sanitario Nazionale; svolgere attività di formazione nel campo della metodologia epidemiologica e dell'evidence-based medicine, quali strumenti necessari allo svolgimento delle attività all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.
- Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università di Milano per la conduzione di studi sull'epidemiologia dell'epatite virale acuta e, in particolare, sull'efficacia sul campo e immunogenicità della vaccinazione anti epatite B.
- Gruppo della Cardiologia Preventiva e Riabilitativa, nell'ambito dell'accordo di collaborazione scientifica Interistituzionale ISS/GICR-IACPR “Rafforzare le attività di sorveglianza e controllo post-acuto della malattia coronarica”.
- AGENAS, nell'ambito delle attività di follow-up amministrativo relative agli studi di valutazione degli esiti; nella partecipazione, in rappresentanza dell'ISS, a Comitato Scientifico del Programma Nazionale Esiti (PNE); nella collaborazione alla realizzazione del “Corso di formazione in tema di analisi e valutazione delle performance delle aziende sanitarie”.
- Società scientifiche GISE, ITACTA, FIC, ANMCO, ISO, SIEC, SNO e ISF per la realizzazione dello studio OBSERVANT, OBSERVANT II e OPTION.

#### *Competenze sviluppate*

- Competenze specifiche nell'ambito della conduzione di studi epidemiologici descrittivi e analitici.
- Competenza nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie virali epatiche.
- 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 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.
- 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.
- 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.
- Stesura e pubblicazioni di manuali per la didattica.

#### *Siti tematici per la divulgazione dei risultati*

- [www.iss.it/seieva/](http://www.iss.it/seieva/) dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA.
- [bpac.iss.it](http://bpac.iss.it) dove sono riportati i risultati dello studio BPAC.
- [www.iss.it/site/outcome/BPAC2/](http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/) dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome BYPASS.
- [www.outcomeresearch.it/](http://www.outcomeresearch.it/) a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
- [www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx](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.
- [www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/](http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/) dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.
- [www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/](http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/) dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT II.
- [www.outcomeresearch.it/OPTION/](http://www.outcomeresearch.it/OPTION/) dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION.
- [www.snlg-iss.it](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 [www.snlg-iss.it/metodo](http://www.snlg-iss.it/metodo)).
- <https://www.progettopiter.it/login.aspx> dedicato alla raccolta dati relativa all'arruolamento, terapia e follow-up dei pazienti PITER.

## **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 delle tendenze per età, genere e periodo temporale degli indicatori epidemiologici dei tumori (incidenza, prevalenza, mortalità) su base sia nazionale che regionale, anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;
- studio della sopravvivenza e cura dei pazienti oncologici in collaborazione con Registri Tumori di Popolazione Italiani (AIRTUM) ed Europei (ENCR, JRC);
- 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 (20 milioni di diagnosi individuali anonimizzate). Lo studio EUROCARE-6 attualmente in corso analizza la sopravvivenza dei pazienti diagnosticati con tumore al 2012 e seguiti per l'accertamento dello stato in vita al 2013. 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 in Italia) o di entità diagnostiche di interesse clinico non disponibili nelle statistiche correnti (es. le neoplasie del sistema emolinfopoietico). I dati EUROCARE consentono anche di stimare la prevalenza per tumore in Europa, ovvero il carico sanitario oncologico complessivo (per tumore, area, età) e per fase di cura (stima dei casi prevalenti guariti).
- *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 WHO-Europe (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 al 2015 sono interrogabili on-line sul sito [www.tumori.net](http://www.tumori.net) gestito in collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (Alleanza contro il Cancro). 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. La metodologia è in corso di revisione e aggiornamento grazie ad un finanziamento della ricerca Finalizzata (Progetto FORECARE). Tra gli obiettivi principali ampliare il panorama degli indicatori di prevalenza, fornendo la stima dei casi prevalenti per fase di cura e trattamento (fase iniziale, intermedia, finale, guariti) e rendere più flessibile la gestione degli scenari di proiezione futura già presenti nel software che implementa il metodo MIAMOD.

- *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 EUROCARE. 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.* Nel 2015 è stato pubblicato sulla rivista *European Journal of Public Health Cancer Epidemiology* lo studio epidemiologico sulla mortalità delle coorti di militari impegnate nel teatro operativo dei Balcani. Nel 2016 sono stati pubblicati sulla rivista *International Journal of Hygiene and Environmental Health* i risultati dello studio SIGNUM che ha misurato marcatori biologici di esposizione a oncogeni ambientali in una coorte di militari italiani dispiegati in Iraq prima e dopo l'impiego in missione.
- *Studi di epidemiologia analitica.* Questa area di ricerca, negli ultimi anni, si è articolata in tre linee relative agli eventuali effetti cancerogeni di alcune esposizioni ambientali quali bassi livelli di benzene, radiazione cosmica, campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e campi a radiofrequenza (RF). 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. A partire dal 2012 è stato istituito il consorzio Interphone, che intende sviluppare ulteriori analisi del dataset internazionale, in relazione ad altri fattori di rischio (allergie, rumore intenso, radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico, inquinamento atmosferico), come pure allo sviluppo di metodi statistici innovativi per l'analisi della localizzazione intracranica dei gliomi. Le analisi relative allo studio sul rischio di neurinoma del nervo acustico e

- della localizzazione intracranica tridimensionale dei gliomi si sono concluse nel 2015 e le pubblicazioni relative usciranno nel 2016.
- Direzione scientifica dello studio pilota su esposizione personale a benzene e leucemia infantile (l'articolo relativo a questo progetto è stato pubblicato nel 2013) e collaborazione ad altre analisi dello studio caso-controllo SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile e del neuroblastoma (nel 2013-2015 sono stati pubblicati i risultati delle analisi del rischio di leucemia infantile in relazione all'esposizione stimata del bambino ad inquinanti atmosferici da traffico veicolare; all'esposizione dei genitori a solventi e altri agenti chimici; all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz stimata mediante misure di 48 h nella stanza da letto del bambino e dei fattori di rischio per il neuroblastoma.
  - 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, concluso nel 2014. Nel 2015, mediante record-linkage tra il database delle cabine di trasformazione elettriche di Roma e il dataset della coorte censuale dei residenti a Roma al censimento 2001, è stata identificata la coorte dei bambini (0-14 anni di età al baseline) eleggibili per inclusione nello studio TransExpo.
  - 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 pubblicato nel 2014.
  - Monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi ELF e RF: nel 2014 questa linea di attività ha dato luogo a diverse pubblicazioni (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); nel 2015 l'attività principale è consistita nel contributo alla redazione degli *Environmental Health Criteria* sui campi a radiofrequenza, curata dalla WHO, che verrà pubblicata nel 2016.

## Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto svolge 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 e per causa specifica, 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:

- 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;
- 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;
- 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);
- partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari;
- 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;
- 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:

- 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 dei codici diagnostici di dimissione ospedaliera e mortalità al fine di stimare tassi di attacco e letalità confrontabili a livello nazionale e internazionale;
- 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, Health Examination Survey-OEC/HES, trial clinici di prevenzione secondaria);
- 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;

- con la collaborazione di altri reparti, che hanno esaminato campioni di popolazione adulta (Reparto di Salute delle popolazioni: IPREA, ILSA; Reparto di Epidemiologia genetica: TWINS) e di altri gruppi di ricerca (MONICA Friuli, MONICA Brianza, ATENA) 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;
- 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);
- la sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare) stimando il rischio 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 e farmacisti;
- la stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del Paese;
- la collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella *Health Interview Survey* attraverso i dati raccolti nella *Health Examination Survey*- OEC/HES;
- 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;
- la realizzazione del Programma Statistico Nazionale dell'ISTAT che include gli studi Health Examination Survey 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 *Health Examination Survey*, 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 Medici di Medicina Generale (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).

### *Comunicazione, 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, nell'ambito di queste iniziative 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. La disseminazione dei risultati degli studi eziologici, di sorveglianza e delle attività di formazione e promozione della salute è aggiornata periodicamente nel sito [www.cuore.it](http://www.cuore.it).

A livello internazionale partecipa nell'ambito del *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 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. Coordina il WP8 *Platform for population based registries* per il Progetto BRIDGE *Health Bridging Information and Data Generation for Evidence-based Health Policy and Research* finanziato dalla DG SANTE'.

### *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 e del punteggio individuale, 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.

#### *Attività in corso*

- Analisi dei dati relativi alla sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche realizzata attraverso i registri di popolazione del Paese basati sulla raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana;
- Analisi dei dati relativi allo screening di popolazione (*Health Examination Survey*) 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 Health Examination Survey-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;
- 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 coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, 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;



- Studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori;
- 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 nello sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari;
- 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 degli MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione degli 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.

#### *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 gli MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare;
- Manuale di formazione degli 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 gli 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 dei codici diagnostici di dimissione ospedaliera e mortalità 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 health examination survey, 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/biobanknesps](http://www.iss.it/biobanknesps);
- Software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici;
- Pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali.

## Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della Commissione Europea, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN.

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

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

### *Competenze sviluppate*

*Epidemiologia.* Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni. Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.

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

*Promozione della salute.* Diffusione dei risultati delle attività mediante siti Web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale di prevenzione, il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale e il Piano nazionale per il contrasto alla resistenza agli antimicrobici. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

### *Attività in ambiti istituzionali*

Il Reparto fornisce regolarmente

- Contributi tecnico-scientifici nell’ambito della epidemiologia delle malattie infettive, con particolare riguardo alla stesura di rapporti, circolari e linee guida a livello nazionale.
- Consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari su argomenti inerenti a prevenzione e controllo delle malattie infettive per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità sanitarie locali e il Parlamento.
- Contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida e documenti strategici sulle malattie infettive per l’ECDC e per agenzie della Commissione Europea e delle Nazioni Unite.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es. per legionellosi, epatite A, morbillo, malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*, listeriosi).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita sia a livello nazionale che regionale (con produzione dei LEA) e delle informazioni necessarie alla Commissione nazionale di verifica della eliminazione del morbillo e rosolia.
- Referenza per l’Italia presso l’ECDC per numerose malattie infettive e per l’*Advisory Forum*.
- Invio dei dati nazionali di sorveglianza al TESSy e partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall’ECDC.
- Coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell’area del Mediterraneo, dei Balcani e del Mar Nero.
- Coordinamento della Rete di esperti in vaccinologia in 30 Paesi europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini.

#### *Attività di comunicazione*

Bollettini periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (mensile Morbillo & Rosolia News; semestrale Rosolia congenita e in gravidanza News; settimanale Influnet; settimanale FluNews; settimanale West Nile News).

Rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (quadrimestrale malattie batteriche invasive; annuale legionellosi)

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 alla revisione dei rapporti sulle malattie infettive e del Rapporto Annuale Epidemiologico per l’ECDC.

Nel corso dell’anno 2016 è stato organizzato presso l’ISS un Convegno “Indicazioni alle vaccinazioni nei soggetti a rischio per patologie” con ECM e un Workshop su “Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea”.

#### *Attività di formazione*

Docenze in corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l’analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall’ISS, dalle Regioni, dalle ASL, dalle Università e dall’ECDC.

Sede di 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.

Nel corso dell’anno 2016 è stato organizzato un corso FAD sull’influenza per i medici sentinella che partecipano alla rete Influnet.

### Attività di sorveglianza

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, Chikungunya, Dengue e Zika virus nell'uomo);
- resistenza agli antibiotici (AR-ISS).
- 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;
  - integrazione con nuove modalità di sorveglianza basata su cittadini che volontariamente inviano informazioni sul loro stato di salute via web (InfluWeb).

Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in 6 Regioni italiane.

### Attività di ricerca

- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazioni italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.
- Malattie prevenibili da vaccino (MPV)
  - Valutazione dell'efficacia di campo del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e della sicurezza della vaccinazione antinfluenzale (studi IMOVE-SVEVA).
  - Valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza della rosolia congenita mediante confronto tra i dati di notifica e i dati di dimissione ospedaliera e stima della sottonotifica con il metodo capture-recapture.
  - Revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale.
  - Indagini per valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti della popolazione e degli operatori sanitari nei confronti della vaccinazione e analizzare i diversi fattori che concorrono al rifiuto parziale o totale delle vaccinazioni.
  - Analisi di diverse fonti di dati per stimare l'incidenza, il tasso di ospedalizzazione, le complicanze e l'esito delle più importanti MPV.
  - Analisi delle caratteristiche delle commissioni tecniche vaccini Europee per una potenziale collaborazione internazionale (progetto europeo VENICE).
  - Indagine sui programmi vaccinali nei Paesi dell'area Mediterranea e del Mar Nero: strategie e coperture (Rete ProVacMed).
- Modelli per la stima dell'impatto e uso di Big Data in sanità pubblica
  - Sviluppo di modelli a base individuale per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo nella popolazione italiana.
  - Sviluppo e applicazione di modelli di tipo deterministico per la stima e il confronto del *burden* di MPV attraverso strumenti validati a livello internazionale.
  - Sviluppo di un modello per l'analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità dovuto all'influenza.
  - Sviluppo di strumenti e metodi standardizzati per favorire e facilitare l'utilizzo di Big Data in sanità pubblica con particolare riferimento alle MPV.

- Popolazioni migranti
  - Indagine sulle strategie e offerta vaccinale alle popolazioni migranti nei Paesi dell'area Mediterranea e del Mar Nero (Rete ProVacMed).
  - Sviluppo di *tool* per assistere gli Stati Membri nel migliorare il livello di *preparedness* durante situazioni di afflusso eccezionale di migranti (consorzio europeo Perphect): a) checklist per migliorare la prevenzione e il controllo di focolai di malattie infettive presso i centri di accoglienza; b) guida per la realizzazione di un sistema di sorveglianza sindromica nei centri di accoglienza.
  - Sviluppo di pacchetti formativi per professionisti sanitari per migliorare l'accesso e la qualità dei servizi sanitari per migranti e minoranze etniche (progetto europeo MEM-TP).
  - Stima e confronto della copertura vaccinale anti-influenzale tra migranti e popolazione italiana e dei fattori associati.
  - Confronto delle coperture vaccinali per la rosolia tra donne in età fertile immigrate e italiane mediante il sistema di sorveglianza PASSI.
  - Sviluppo di modelli di *preparedness* per prevenire e controllare la trasmissione delle malattie infettive nel quadro del progetto europeo CARE (Common Approach for Refugees and other migrants' health).
  - Sviluppo e pilota di uno strumento di raccolta dati per una indagine sulle politiche vaccinali nazionali nei confronti di immigranti nei Paesi EU/EEA (VENICE III).
- Preparazione a rischi e emergenze sanitarie
  - Valutazione della attività di allerta rapida per produrre informazioni tempestive su rischi sanitari per la sanità pubblica con screening sistematico di notizie attinte da media *epidemic intelligence* condotta durante l'EXPO 2015.
  - Valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) tra tutti i settori coinvolti (virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero (consorzio MediLabSecure).

## 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.

Gli ambiti di ricerca in cui il Reparto è coinvolto sono molteplici e riflettono l'azione trasversale che esso svolge all'interno del CNESPS in particolare, e dell'ISS in generale. Essi riguardano i determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale, le patologie immuno-mediate, quelle cronico-degenerative, la salute materno- infantile; è inoltre attiva una linea di ricerca che riguarda la percezione della popolazione verso il Biobanking, la Privacy e l'Etica della ricerca, tematiche di importanza crescente per la ricerca in sanità pubblica.

Il personale del Reparto possiede le seguenti competenze:

- 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.
- Promozione della partecipazione attiva dei cittadini alla ricerca scientifica con nuovi strumenti di comunicazione.

#### *Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale*

Durante il 2016 è continuata l'attività di ricerca nel settore della salute mentale, del benessere psicologico e sulla loro correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute.

Nell'ambito dello studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi, è stata ultimata la fase di reclutamento di gemelli afferenti al Registro Nazionale Gemelli (RNG) sia in Friuli-Venezia Giulia che in alcune province selezionate della Lombardia, con particolare riguardo all'area di Milano. Si è conclusa, presso il polo IRCCS "E. Medea" del Friuli, la fase clinica di raccolta dei dati immunologici, genetici, epigenetici, psico-sociali e di *imaging* per i gemelli friulani, mentre tale fase è tutt'ora in corso per i gemelli lombardi presso il polo di Bosisio-Parini (Lc).

Sono state concluse le analisi per la stima della componente genetica e ambientale dell'empatia, misurata tramite la scala Empathy Quotient (EQ, Baron-Cohen), e per la validazione della scala EQ per la prima volta in una popolazione gemellare. I risultati hanno confermato la validità dello strumento nella popolazione dei gemelli.

#### *Patologie immuno-mediate*

È in corso lo studio sui marcatori per la diagnosi precoce di psoriasi e artrite psoriasica collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI).

#### *Biobanking, privacy ed etica della ricerca*

Nel 2016, si sono concluse le analisi relative ai "determinanti" sociali e culturali dell'attitudine alla donazione di campioni biologici per la ricerca e i risultati sono stati pubblicati su rivista internazionale (Tocaceli et al, Biopreservation and Biobanking).

#### *Patologie dell'invecchiamento*

Nell'ambito dello studio AtheroTwin, sono stati analizzati i dati che riguardano la variabilità nel tempo delle componenti genetiche e ambientali (prima visita 2009 e follow-up 2014) di alcuni segni di aterosclerosi rilevati alla visita.

È stata avviata una collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano per la realizzazione di 2 studi gemellari su alcuni marker di aterosclerosi. In particolare verranno valutati segni precoci di aterosclerosi a carico del cuore (sclerosi e stenosi della valvola aortica) e dei vasi. È stato messo a punto il protocollo dello studio e individuato il campione di gemelli da arruolare.

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente di questo Istituto, si è concluso lo studio sul ruolo del background genetico, delle influenze ambientali sui livelli ematici di alcuni metalli e sulla risposta allo stress ossidativo. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista Free Radical Biology and Medicine.

Nell'ambito del progetto europeo PROPAG-AGEING (*The continuum between healthy ageing and idiopathic Parkinson Disease within a propagation perspective of inflammation and damage: the search for new diagnostic, prognostic and therapeutic targets*), il Reparto partecipa all'Ethics Review Board.

*Coorti di neonati e pediatriche*

Nell'ambito dello studio MUBICOS (*Multiple Births COhort Study*), è stato avviato il follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie delle circa 360 coppie di gemelli arruolati alla nascita. Questo follow-up si svolge all'interno del progetto finanziato dalla Fondazione Chiesi Onlus. Per le coppie con DNA disponibile, sono state determinate le zigosità.

Si è conclusa la fase di analisi dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. I dati da questionario sono stati analizzati insieme ai dati genetici al fine di stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. È in preparazione un manoscritto che sarà inviato a una rivista internazionale.

Il Reparto è co-promotore del progetto Piccolipiù. Si tratta di una coorte di circa 3000 neonati e delle loro madri, arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale su esiti che riguardano l'accrescimento, il neuro sviluppo e la salute respiratoria. Oltre a informazioni su fattori di rischi in gravidanza, al momento del parto e nei primi 4 anni di vita, è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini. È stata affidata ad una spin-off dell'Università di Salerno, la Genomix4life, l'estrazione del DNA di oltre 2000 campioni ematici della coorte di neonati del progetto Piccolipiù. Altri 100 campioni di neonati Piccolipiù sono entrati a far parte del progetto EXPOsOMICS.

Sempre nell'ambito di Piccolipiù, il Reparto conduce una U.O. nel progetto "Promozione della salute attraverso i nuovi media per la prevenzione dell'obesità in età prescolare" (prog. CCM- Regione Lazio), che prevede un intervento da svolgere sulla coorte di bambini del Progetto Piccolipiù. Nel corso del 2016, l'UO ha contribuito alla messa a punto delle fasi dell'intervento di prevenzione sia per gli aspetti procedurali che etico-legali; si è inoltre contribuito alla revisione del questionario 4-anni e si è avviata la organizzazione di un convegno sull'importanza degli studi di birth-cohort e della partecipazione delle famiglie a questo tipo di ricerca.

Nell'ambito del progetto europeo HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*), il Reparto collabora con i Dipartimenti di Biologia cellulare e Neuroscienze e di Ambiente e Prevenzione Primaria all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto e partecipa all'Ethics Review Board.

*Attività di sorveglianza*

È continuata la collaborazione, analisi dati e disegno di studi *ad hoc*, con l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della iodo profilassi e il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti.

Per il Registro Italiano ArtroProtesi continua l'attività di consulenza per gli aspetti legali della privacy e la partecipazione alle riunioni del Comitato Scientifico del Registro.

Registro Nazionale Gemelli: potenziamento delle attività per trasformarlo da strumento di ricerca a osservatorio per la valutazione dei bisogni socio-sanitari della popolazione.

*Attività di formazione*

Il Reparto è 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 nelle consulenze per il settore dell'etica nella ricerca scientifica e per gli aspetti legali (trattamento dei dati personali) nella ricerca osservazionale e nel biobanking.

#### *Attività di comunicazione*

È in continuo aggiornamento il sito istituzionale del RNG per divulgare i nuovi studi. La pagina Facebook del RNG ha ottenuto nel 2016 circa 4.000 Like. È stato aperto un profilo Instagram. Sono stati realizzati e pubblicati con gli strumenti online spot pubblicitari degli studi in corso. È stato organizzato un Twin Day a Milano coinvolgendo i gemelli lombardi. Il RNG ha partecipato alla Notte Europea dei Ricercatori, il 30 settembre 2016.

### **Reparto Farmacoepidemiologia**

Il Reparto 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, e della PA di Bolzano. Accanto agli studi di farmacoepidemiologia e, a volte, a partire da studi su particolari categorie di farmaci, è stata sviluppata una serie di attività relative alla definizione di modelli innovativi per l'assistenza alle persone con patologie croniche.

#### *Attività di informazione e comunicazione*

Il Reparto organizza annualmente convegni sui temi dell'attività di ricerca. Dal 1992, il convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci è divenuto punto di riferimento nazionale per tutti gli esperti del settore. Informazioni, documenti e dati sulle attività di ricerca sono riportati su pagine web, dedicate, del portale Epicentro.

#### *Attività di formazione*

Il Reparto svolge, dal 1990, un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori dell'SSN, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca. Il personale è coinvolto, inoltre, come docente in corsi aziendali, master universitari e corsi di laurea ed è responsabile di tirocini, tesi di laurea e dottorati di ricerca su temi rilevanti di salute pubblica.

#### *Finanziamenti*

EU, Ministero della Salute, AIFA, Regioni.

#### *Attività condotte nel 2016 con i principali risultati/ricadute*

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza
    - Analisi della prescrizione farmaceutica in Umbria
- Nel corso del 2016 sono state completate le analisi sulla prescrizione farmaceutica nella Regione Umbria del 2015. In particolare, è stato valutato l'andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione. L'approfondimento della variabilità a livello di ASL e di distretto ha consentito di mettere in evidenza differenze nell'uso, non spiegate da differenze demografiche nelle popolazioni a confronto, che potrebbero essere oggetto di interventi formativi e informativi degli operatori sanitari. I risultati sono stati pubblicati come Rapporti



ISTISAN. È stato condotto un approfondimento sull'uso della vitamina D nella popolazione con particolare riferimento alle caratteristiche degli utilizzatori, all'andamento temporale della prescrizione, alla variabilità territoriale e all'intensità d'uso.

- **Analisi della prescrizione nella PA di Bolzano**  
Dopo la fase di avvio, nel 2015, della convenzione fra ISS e PA di Bolzano mirata all'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione residente nella Provincia, nel corso del 2016 sono stati effettuati diversi approfondimenti. È stato predisposto il Rapporto sull'uso dei farmaci SSN nella PA nel 2015. È proseguito l'invio ai medici di medicina generale di report periodici sull'attività prescrittiva. Sono stati infine condotti approfondimenti sulle caratteristiche della prescrizione degli antibiotici e del Fattore VIII della coagulazione.
- **Rischio di demenza di Alzheimer associato all'uso di inibitori di pompa protonica: studio caso-controllo nested**  
Studi recenti hanno indagato l'esistenza di una associazione tra l'uso di PPI e l'insorgenza di demenza nella popolazione anziana, e hanno stimato un rischio aumentato negli utilizzatori. Con l'obiettivo di approfondire ulteriormente questa associazione, è stato condotto uno studio caso-controllo tra i residenti della Regione Umbria con età  $\geq 65$  anni. Le informazioni sono state raccolte dai database regionali delle dimissioni ospedaliere e delle prescrizioni farmaceutiche. I casi includevano soggetti con la prima ospedalizzazione con diagnosi di demenza, o la prima prescrizione di farmaci traccianti, nel periodo 1° gennaio 2013-31 dicembre 2015. Ad ogni caso è stato appaiato un controllo per anno di nascita, sesso e numero di anni di storia sanitaria. Per i casi e per i controlli è stata ricostruita l'esposizione pregressa a PPI fino ad un massimo di 16 anni precedenti alla data indice. Nel periodo in studio sono stati identificati 5.999 soggetti con possibile diagnosi di demenza. I casi presentavano più comorbidità e prescrizioni di farmaci rispetto ai controlli: ictus (26,8% vs 22,7%), ipertensione (45,0% vs 42,0%), ipercolesterolemia (68,8% vs 41,8%), uso di antiaggreganti (53,7% vs 46,0%), anticoagulanti (90,2% vs 88,8%) e FANS (35,6% vs 33,7%). I casi erano anche più frequentemente esposti a PPI (42,8% vs 40,4) e con una intensità d'uso superiore (soggetti con esposizione  $\geq 400$  DDD: 12,0% vs 9,7%). Tuttavia, l'analisi multivariata che ha tenuto conto dei potenziali confondenti non ha mostrato un incremento nel rischio di demenza fra gli utilizzatori di PPI.
- **Farmaci biosimilari**  
La disponibilità di prodotti biosimilari, farmaci biologici sviluppati per essere comparabili a un farmaco biologico esistente, può essere un'opportunità per i servizi sanitari per liberare risorse economiche da destinare allo sviluppo dei servizi e migliorare la qualità delle cure. Ad oggi, in Italia sono disponibili i biosimilari della somatropina, delle epoetine, dei fattori della crescita e, dai primi mesi del 2015 dell'infliximab. Nei prossimi anni è prevista la scadenza brevettuale di prodotti biotecnologici che rappresentano importanti quote di mercato; è quindi necessario produrre nuove evidenze scientifiche, cercando di rendere espliciti i livelli di conoscenza e di incertezza e di contribuire così a ridurre timori infondati. Allo scopo di valutare la proporzione di utilizzatori di farmaci anti-TNF che vanno incontro a una sostituzione è stata condotta un'analisi nella Regione Umbria. Nel periodo 1° gennaio 2011-31 dicembre 2013 sono stati identificati 1179 soggetti che hanno ricevuto almeno due prescrizioni di anti-TNF; il 15% di questi è andato incontro ad almeno uno

switch (cambio di molecola). La probabilità di switch aumenta in funzione della durata di terapia ed è più alta tra gli utilizzatori incidenti.

- Attività di ricerca sull'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento  
In considerazione delle attività svolte dal Servizio di Informazione sull'uso dei farmaci in gravidanza e allattamento del Centro Antiveneni di Bergamo, con una casistica unica in Italia (oltre 45000 consulenze nel 2015), il CNESPS e il CAV di Bergamo hanno attivato una collaborazione volta all'analisi dei dati disponibili e alla conduzione di studi di follow-up su alcune classi di farmaci assunti in gravidanza e allattamento (donne con patologie croniche). Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente d'informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. 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. Le principali attività sono:
  - o sono stati pubblicati i risultati dello studio quali-quantitativo di Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza. È prevista la realizzazione di uno studio multicentrico sullo stesso argomento, in collaborazione con altre Università.
  - o è stato realizzato uno studio di follow-up sulle conoscenze, atteggiamenti e pratiche di un campione di partecipanti alla formazione a distanza ECM sulla protezione, promozione e sostegno dell'allattamento, incluso l'uso dei farmaci, farmacovigilanza e fitosorveglianza, che ha coinvolto oltre 26000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese;
  - o è in corso di pubblicazione lo studio descrittivomulticentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali;
  - o sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, realizzato in collaborazione con l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (pubblicazione dei risultati su *Archives of Disease in Childhood*).
- Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso Studio Apache  
Lo studio Apache è uno studio multicentrico, con una valutazione effettuata pre-post di un intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio: Ospedale dei Bambini di Brescia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Ospedale Santobono di Napoli. 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. Durante il 2016 si è conclusa l'analisi dei dati. È stato pubblicato nella rivista *BMC Pediatrics* un articolo riguardante le conoscenze, atteggiamenti e pratiche degli operatori che hanno partecipato allo studio Apache ed è in corso di revisione nella rivista *European Journal of Clinical Pharmacology* l'articolo con i risultati finali dell'indagine. A maggio del 2016 è stata organizzata una giornata presso l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma per la presentazione dei risultati finali e la chiusura del progetto.
- 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 2016 sono state condotte le seguenti attività:

- supporto alla Comunità di Pratica sia con incontri di formazione in presenza che con l'interazione tramite la piattaforma web costruita allo scopo; 2 corsi "La farmacovigilanza. Perché, quando, come segnalare le Reazioni Avverse da Farmaci" rivolti alle diverse figure professionali che operano in strutture di ricovero e cura e sua applicazione in diverse realtà ospedaliere della Regione (Fondazione Santa Lucia e San Camillo-Forlanini e Campus Biomedico); progettazione e realizzazione di tre video per la promozione della segnalazione spontanea da parte degli operatori sanitari e dei cittadini: "Farmacovigilanza: segnala e fai la differenza per la salute di tutti", "Farmacovigilanza e farmaci in allattamento: più informati, più salute per tutti" e "Fitovigilanza: segnala le sospette reazioni avverse a preparati naturali" che sono stati diffusi sui vari siti istituzionali (tra i quali i siti della Regione Lazio ed Epicentro) e sui principali social network; approfondimento sulla prescrizione dei farmaci soggetti a nota 75 nella Regione Lazio in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, richiesta dell'Area Politica del farmaco della Direzione regionale Salute e Politiche Sociali; sono stati inoltre prodotti tre rapporti (Report sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini della Regione Lazio) sull'andamento delle segnalazioni di sospette ADR, il primo relativo all'anno 2015, il secondo al primo trimestre 2016 e il terzo al primo semestre del 2016.
- Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi
    - Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria
 

Dal 1999 il CNESPS coordina lo studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione tramite Pronto Soccorso associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per alcune patologie acute. La stima del rischio d'insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini viene effettuata utilizzando un modello di analisi caso-controllo. Nel corso del 2015 lo studio è stato ripresentato come studio multi regionale nell'ambito dei progetti di FV attiva finanziati dall'AIFA. Le patologie di interesse sono state modificate e integrate, rispetto al protocollo precedente, per essere in grado di mettere in evidenza e stimare possibili segnali di rischio associati a nuovi farmaci e vaccini, con particolare attenzione alla somministrazione della vaccinazione antirotavirus. È iniziato l'arruolamento dei bambini secondo il nuovo protocollo.
    - Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale
 

Il Reparto coordina dal 2002 l'attività di monitoraggio della sicurezza dei prodotti di origine naturale, in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.); medicinali omeopatici. Le segnalazioni sono effettuate, tramite una scheda *ad hoc*, da chiunque osservi una sospetta reazione avversa associata con questi prodotti e inviate via fax al CNESPS. Nel 2016, in ottemperanza al DM 9 novembre 2015, nel sistema di sorveglianza sono state raccolte e valutate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a preparazioni magistrali di cannabis per uso medico.
    - Valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in Italia (SvevaPlus)
 

È terminato il progetto riguardante la stagione 2015-2016. È stata prodotta una relazione con i risultati finali relativi all'efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale per la stagione 2015-2016. Per quanto riguarda la parte

relativa alla sicurezza dei vaccini antinfluenzali, sono stati inviati a tutti i centri partecipanti dei report con i risultati dello studio per ogni centro. Nell'ambito del progetto "Studio per misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale in Italia, stagione 2016-17" il Reparto ha condotto una sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2016/17. Lo studio è stato condotto a partire dall'inizio della campagna vaccinale (ottobre 2016), nei servizi di vaccinazione delle ASL, negli ospedali e presso gli studi dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta di alcune Regioni italiane.

- Modelli assistenziali e qualità della cura per le persone con malattie croniche  
Le malattie croniche possono essere, in larga parte prevenute, agendo sui fattori di rischio comuni, tabacco, alcol, alimentazione e attività fisica, e possono essere prevenute le complicanze legate alle malattie croniche attraverso la promozione della salute, un'adeguata organizzazione delle cure e l'empowerment delle persone con malattie croniche.
- Joint Action CHRODIS Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle Coordinamento del WP7-Diabete  
Testimonianza dell'impegno europeo, anche in risposta agli obiettivi posti dalle Nazioni Unite, è stata l'avvio nel 2014 della JA-CHRODIS dedicata al contrasto delle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita ([www.chrodis.eu](http://www.chrodis.eu)). La Joint Action è finanziata dalla EU nell'ambito dell'Health Programme 2008-2013. Il WP7 *Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.
- Altri progetti
  - Progetto di rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP-Piano Regionale di Prevenzione in Regione Sicilia  
Nell'ambito delle formazioni in salute pubblica gestite dal CNESPS, prosegue la realizzazione del progetto di rafforzamento delle attività di prevenzione in Regione Sicilia. L'obiettivo è garantire la disponibilità di un pool di operatori, dell'area della sanità pubblica delle Aziende Sanitarie, adeguatamente formati per coordinare e sostenere lo sviluppo il monitoraggio e la valutazione del nuovo Piano Regionale di Prevenzione. L'iniziativa si inserisce nell'ambito dei Progetti Obiettivi di Piano Sanitario Nazionale Intesa Stato Regioni del 10.2.2014 CSR 27. Il progetto include la realizzazione di un Master di II livello in "Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia Applicata alla Prevenzione PROSPECT" della durata di 2 anni e sarà realizzato in collaborazione con il DASOE, CEFPAS e Università di Palermo. Nel corso dell'anno 2016 è stata realizzata un'indagine campionaria regionale sull'adesione delle donne allo screening del cervico-carcinoma.  
Le finalità previste dallo studio sono state: 1) descrivere la prevalenza dell'adesione allo screening organizzato del cervicocarcinoma e rilevare le ragioni addotte dalle donne riguardo la loro adesione o mancata adesione, il livello di informazione delle utenti, reali o potenziali; 2) rendere mirata ed efficace una campagna di comunicazione e individuare strategie operative che possano portare a una maggiore adesione allo screening organizzato, contribuendo, nel tempo, a una maggiore riduzione della mortalità per questa neoplasia. Lo studio è stato svolto nel periodo gennaio giugno del 2016. La popolazione oggetto dello studio è stata definita come:

donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni, residenti in Sicilia e iscritte alle anagrafi sanitarie delle 9 ASP siciliane al momento del reperimento delle liste anagrafiche. I risultati sono in corso di pubblicazione come Rapporto ISTISAN, interventi a congressi e pubblicazioni internazionali.

## 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: contraccezione, interruzione volontaria di gravidanza, infertilità, abortività spontanea, procreazione medicalmente assistita, nati pretermine, percorso nascita, mortalità grave morbosità materna, vaccinazioni, salute sessuale e riproduttiva degli adolescenti, salute perinatale e obesità infantile, prevenzione tumori femminili, menopausa, salute della popolazione immigrata.

### Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono:

- Sviluppo e gestione di reti population based di organizzazioni e professionisti sanitari;
- Sviluppo e gestione di sistemi di sorveglianza attiva;
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute;
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi epidemiologici *population based*;
- Messa a punto, implementazione e valutazione di corsi di aggiornamento e formazione professionale;
- Redazione di linee guida *evidence based* nell'ambito dell'SNLG dell'ISS.

### Attività svolte

- Coordinamento del progetto “Sorveglianza della mortalità materna” in collaborazione con 8 Regioni italiane.
- Coordinamento del progetto “*Near miss* ostetrici in Italia: l'emorragia grave del post partum” in collaborazione con 6 Regioni italiane bando CCM 2014.
- Partecipazione al progetto di ricerca multiregionale “Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie” coordinato dalla Regione Emilia Romagna e supportato dal Ministero della Salute bando CCM 2015.
- Coordinamento del panel multidisciplinare e sviluppo della linea guida *evidence based* “Emorragia del post partum, come prevenirla come curarla” nell'ambito del SLGN-ISS e della sua versione divulgativa.
- Partecipazione al network di ricerca internazionale sulla grave morbosità materna *International Obstetric Survey System* (INOSS).
- Partecipazione al tavolo tecnico Ministero della Salute, ISS, ISTAT per stima nazionale del rapporto di mortalità materna tramite procedure di record-linkage tra Certificati di Morte e SDO.
- Attività di *focal point* per le stime di mortalità materna su designazione della WHO
- Partecipazione al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna utilizzando i flussi correnti sanitari nell'ambito del Progetto PERISTAT.

- Diffusione dei risultati del progetto “Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell’appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio” supportato dall’AIFA Bando Farmacovigilanza 2011 Regione Lazio.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l’implementazione di qualità del percorso nascita mediante l’attuazione completa dei contenuti dell’accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 dicembre 2010.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 settembre 1998 “Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l’aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità”.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro istituito presso l’AGENAS per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza.
- Erogazione di 2 corsi di Formazione a Distanza accreditati ECM per medici e ostetriche sulla emorragia del post partum e sui disordini ipertensivi della gravidanza per promuovere l’aggiornamento dei professionisti coinvolti nell’assistenza alla donna in gravidanza su due condizioni morbose che, dai risultati della sorveglianza della mortalità materna ISS-Regioni, risultano la prima e seconda causa per frequenza di morte materna
- 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 194/78.
- Partecipazione al progetto europeo WHO-COSI.
- Partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) “Promoting healthy eating and physical activity in local communities (HEPCOM)”.
- Partecipazione come WP leader alla Joint Action europea “JANPA- Joint action on Nutrition and Physical Activity” finanziata dalla Comunità Europea in collaborazione con l’Unità di Formazione e Comunicazione.
- Collaborazione con il Reparto di Salute della Popolazione e suoi Determinanti nell’ambito del progetto CCM sugli incidenti domestici (fasc. 3M61)– Unità Operativa Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni rilevate dai centri antiveleni per la valutazione dell’impatto di interventi di prevenzione degli incidenti causati da detergenti in eco-dosi tramite l’analisi dell’andamento temporale di misure di occorrenza e le stime di rischio relativo prima e dopo l’implementazione di detti interventi.
- Collaborazione con l’Unità Operativa di Formazione e Comunicazione del Cnesps sull’Accordo con l’AUSL di Teramo (Programma “A scuola... di salute” del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018) per la realizzazione di un percorso formativo articolato in incontri in presenza e in percorsi di formazione a distanza rivolti a insegnanti, pediatri, operatori sanitari.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico “Piena applicazione legge 194/78 (IVG)” istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute.

*Principali risultati e ricadute delle attività svolte*

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, a seguire, nell'implementazione dell'Accordo tra Governo, Regioni e Province Autonome del dicembre 2010 "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" 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.

Poiché le evidenze scientifiche disponibili documentano sempre più chiaramente come alcuni rilevanti problemi di salute del bambino e dell'adulto sono prevenibili mediante semplici azioni realizzabili nel periodo perinatale e nei primi anni di vita, sia attraverso la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio, che alla promozione di fattori protettivi, nel 2013 il Ministero della Salute-CCM ha promosso la sperimentazione di un sistema di sorveglianza dal concepimento ai 2 anni di vita del bambino coordinato da questo Reparto. Alla sperimentazione hanno partecipato 6 Regioni e ha coinvolto 13 Distretti Sanitari, 153 professionisti sanitari e 14.263 mamme. Sono state raccolte informazioni su: assunzione di acido folico, consumo di alcol e tabacco in gravidanza e in allattamento, allattamento al seno, posizione in culla, vaccinazioni, lettura ad alta voce. Le informazioni sono state rilevate all'interno dei CV mediante un questionario somministrato alle mamme in occasione di una seduta vaccinale del proprio figlio. I risultati sono stati presentati in un convegno organizzato insieme al Ministero della Salute il 13 maggio 2016.

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 e province autonome, su sovrappeso, obesità, abitudini alimentari e attività motoria dei bambini delle scuole primarie e altre informazioni riguardanti la salute dei bambini e del contesto scolastico. Ad oggi sono state condotte, con cadenza biennale, cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) ciascuna rilevazione ha raggiunto un campione di circa 45.000 bambini appartenenti a circa 2.600 classi III delle scuole primarie e 45.000 genitori, con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%). Gli ultimi dati disponibili si riferiscono al 2014 in quanto quelli del 2016 sono in fase di elaborazione e saranno resi noti il prossimo 4 maggio 2017 attraverso un convegno nazionale. Poiché OKkio alla SALUTE è strettamente collegato all'iniziativa della WHO Europa COSI, durante questo anno si è mantenuto costante il confronto con gli altri Paesi partecipanti, attraverso riunioni telefoniche e incontri in presenza.

Sempre sul tema del sovrappeso e dell'obesità nei bambini e in particolare della prevenzione e attività di promozione della salute a livello locale, partecipando al progetto europeo HEPCOM, è stata realizzato un seminario a Napoli per la presentazione dei progetti pilota previsti a livello nazionale per ogni partner. Finalità. Il progetto ha visto un arresto per una cessazione del Main Beneficiary e ad oggi il si è in attesa per la sua ripartenza.

Inoltre, è continuata la partecipazione alla Joint Action europea "JANPA" che ha di fatto sancito l'impegno dell'Italia ad arrestare entro il 2020 l'epidemia di sovrappeso e obesità che interessa bambini e giovani. JANPA è composta da diversi pacchetti operativi e in particolare il Reparto è responsabile del WP2-*Dissemination*, in collaborazione con l'Unità di Formazione e Comunicazione, e partecipa e, in qualità di partner, ai pacchetti tecnici. Durante questo anno si è mantenuto costante il confronto con gli altri Paesi partecipanti, attraverso riunioni telefoniche e incontri in presenza.

Dal 2008 sono stati realizzati una serie di progetti multiregionali coordinati dal Reparto con gli obiettivi di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna, validare la metodologia di un sistema di sorveglianza e promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza al percorso nascita. Dal 2015 il sistema di sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna dell'ISS coinvolge 8 Regioni (Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia) che coprono il 73% dei nati in Italia. La sorveglianza si basa su una rete di professionisti sanitari formati in tutti i presidi dotati di ostetricia, terapia intensiva, stroke units e unità coronarica pubblici e privati delle Regioni partecipanti (N=372). Il sistema di sorveglianza prevede una duplice modalità di rilevazione delle morti materne: retrospettiva, mediante procedure di record-linkage tra registri di mortalità e schede di dimissione ospedaliera; prospettica, mediante segnalazione dei casi incidenti da parte dei presidi sanitari (sorveglianza attiva). Mediante il record-linkage è stato rilevato, nelle Regioni partecipanti, un rapporto di mortalità materna (MMR) pari a 8,9/100.000 per gli anni 2006-2012, evidenziando una sottostima del 60,8% rispetto al dato ISTAT (3,5/100.000) e un'ampia variabilità interregionale.

Sia l'approccio retrospettivo che prospettico hanno confermato l'emorragia ostetrica come la principale causa di morte materna. In considerazione della sua frequenza, e della disponibilità di misure di prevenzione e trattamenti efficaci, nel corso del 2016 il Reparto ha promosso numerose iniziative finalizzate a ridurre le morti materne evitabili da emorragia ostetrica. Fra queste:

- la redazione di una linea guida (LG) su prevenzione e trattamento della emorragia del post partum (EPP) nell'ambito dell'SNLG dell'ISS e della sua versione divulgativa rivolta alle donne, alle coppie e ai cittadini;
- la messa a punto e l'erogazione della seconda edizione del corso di formazione a distanza (FAD) gratuito accreditato ECM rivolto ai clinici del percorso nascita sulla EPP. Complessivamente 10.589 medici e ostetriche di tutte le Regioni hanno partecipato alla prima e alla seconda edizione di questo corso in 21 mesi, 9.046 (85,4%) hanno acquisito i crediti ECM;
- il coordinamento di un progetto *population-based* biennale sui casi incidenti di grave morbosità materna (*near miss*) da causa emorragica (EPP, rottura d'utero, placentazione anomala invasiva e isterectomia peri partum) in 6 Regioni (Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Sicilia). L'analisi di questi eventi, più frequenti delle morti materne, ha permesso di produrre tassi di incidenza delle condizioni in studio e di individuare aspetti organizzativi e clinici suscettibili di miglioramento.

Nel 2016, nell'ambito delle attività del sistema di sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna, è stato erogato un corso FAD, accreditato ECM, sui disordini ipertensivi della gravidanza al quale in 9 mesi hanno partecipato 4.136 professionisti sanitari, l'87,7% dei quali ha acquisito i crediti ECM.

Alla luce dei risultati del sistema di sorveglianza, che tra il 2006 e il 2012 ha rilevato che il 12% dei decessi materni entro l'anno dall'esito della gravidanza sono dovuti a suicidio, l'ISS collabora con la Regione Emilia Romagna e altre 5 Regioni a un progetto di ricerca sul disagio psichico perinatale e sul sostegno alla maternità e paternità fragile. Nell'ambito del progetto l'ISS ha elaborato un protocollo per la raccolta di informazioni sui casi di morte per suicidio entro un anno dall'esito di gravidanza dai flussi informativi sanitari regionali tramite procedure di record-linkage. Tali informazioni saranno analizzate dall'ISS e utilizzate per tracciare un profilo clinico delle donne a rischio di suicidio in epoca perinatale.

Il sistema di sorveglianza della mortalità e della grave morbosità materna, con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS)*, partecipa dal 2012 all'*International Network of Obstetric Survey System (INOSS)* che, tramite una collaborazione multinazionale di



organizzazioni, conduce studi *population-based* su eventi morbosi gravi in gravidanza o al parto.

L'ISTAT e il Ministero della Salute, sulla base di un protocollo messo a punto dall'ISS e condiviso nell'ambito di un tavolo tecnico costituito *ad hoc*, hanno effettuato le procedure preliminari necessarie perché l'ISS possa eseguire un record-linkage nazionale e produrre, nell'anno 2017, la prima stima del MMR dell'intero Paese relativa agli anni 2016-2013.

Il progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" oltre a valutare la prevalenza della prescrizione dei farmaci di gravidanza, delle prescrizioni a rischio di inappropriately e teratogenicità, grazie a un focus sull'acido folico ha messo in evidenza che il consumo appropriato di questa vitamina nel periodo perinatale è ancora basso (19%). I risultati sono stati diffusi tramite un rapporto Istisan dedicato e nell'ambito di partecipazione a convegni e corsi di formazione.

Complessivamente le attività del Reparto hanno promosso 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. Il Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva svolge un ruolo di coordinamento delle attività di ricerca di salute pubblica in ambito ostetrico e perinatale con l'obiettivo di garantire un osservatorio nazionale che, attraverso la sorveglianza, mette a disposizione dei decisori, dei professionisti sanitari e dei cittadini evidenze utili al miglioramento della qualità dell'assistenza alla nascita nel Paese.

Altre attività di servizio riguardano:

- formazione su modelli di prevenzione e promozione della salute;
- formazione in presenza e a distanza, accreditata ECM e non, per i professionisti impegnati sui vari sistemi di sorveglianza coordinati dal Reparto;
- formulazione di pareri 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;
- produzione di materiale di comunicazione per la promozione della salute dei bambini e giovani (in collaborazione con l'Unità di comunicazione del CNESPS);
- produzione di materiale divulgativo di comunicazione per la promozione della salute riproduttiva;
- partecipazione in qualità di referenti per il comitato scientifico del Portale della conoscenza per l'area salute sessuale e riproduttiva e per l'area nutrizione e stili vita.

## **Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti**

Le attività del Reparto vengono di seguito raggruppate e descritte in quattro tematiche principali: alcol, indicatori di salute, invecchiamento, sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni.

### *Alcol*

Il Reparto sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) del CNESPS è dal 1998 il riferimento formale e ufficiale dell'ISS per la ricerca, la prevenzione, la comunicazione e la formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate.

Organismo di riferimento nazionale per i Ministeri, la Presidenza del Consiglio e la Commissione europea, garantisce un continuo collegamento e confronto con le iniziative europee e internazionali. Designato dal 2001 *WHO Collaborating Centre* dalla WHO ha ruolo di *focal point* e finalità di interfaccia, promozione e di supporto alle attività nazionali e internazionali dedicate alla ricerca, formazione, valutazione, coordinamento e disseminazione per la riduzione dei rischi per la salute legati al consumo dannoso e rischioso di alcol. L'ONA

produce e fornisce alla WHO le evidenze emergenti dalle attività scientifiche svolte e da quelle disponibili a livello nazionale sull'impatto e sui rischi connessi al consumo di alcol, sulle conseguenze sanitarie e sociali fornendo gli elementi utili per le politiche d'intervento nazionali, europee e internazionali, prendendo parte attiva nei processi di definizione delle strategie e dei piani d'azione di *public health* e di *health policy*, fornendo un *expertise* epidemiologico di assistenza e consulenza ai gruppi di lavoro definiti a livello internazionale, europeo e nazionale.

Le attività dell'ONA, in funzione della coincidenza con il piano di lavoro concordato tra WHO e Governo Italiano per il Collaborating Centre, sono oggetto di reporting periodico e valutazione formale richiesta annualmente dall'*Head Quarter* di Ginevra della WHO per il necessario accreditamento della struttura come *Collaborating Centre*. Ogni quattro anni tutte le attività svolte vengono accreditate attraverso la valutazione da parte del *WHO Regional Screening Committee*, dal *WHO Global Screening Committee* e dalla Direzione Generale dell'Ufficio Europeo di Copenaghen che esprimono il parere vincolante ai fini della certificazione internazionale che l'*Head Quarter* di Ginevra trasmette formalmente al Presidente dell'ISS, al Ministro della Salute e al Direttore del Centro. La collocazione, la direzione e il piano di lavoro quadriennale sono regolamentati da un accordo tra Governo Italiano e WHO. Il Direttore del Centro WHO è nominato direttamente dal Direttore Generale dall'*Head Quarter* di Ginevra a seguito di una certificazione internazionale comunicata al Presidente dell'ISS, al Direttore del Centro e al Ministro della Salute. Il piano di lavoro corrente del WHO *Collaborating Centre (terms of reference)* è concordato sino al 2017 anche se le attività nei Working Group e Comitati d'interesse dell'Ufficio Regionale Europeo di Copenaghen e dell'*Head Quarter* di Ginevra consentono di proiettare le attività sino al 2020, con valenza e ricadute immediate per le attività nazionali, seguendo le scadenze naturali dello *European Alcohol Action Plan* e della *Global Strategy on Alcohol*.

Il Ministero della Salute, tramite il *Collaborating Centre* è attualmente e sarà impegnato in futuro nel supporto e nell'attivazione di attività formali di *data collection* e *reporting* annuale da parte del Ministero della Salute alla WHO (svolte dall'ONA) per lo "EU Status Report on Alcohol" e del "Global Status Report on alcohol" secondo un sistema di indicatori complessivi e di sintesi che il WHO *Collaborating Centre* e l'ONA sono chiamati a predisporre anche per la WHO nel *working group* specifico attivato presso l'Ufficio WHO/Europe di Copenaghen.

L'attuale piano di lavoro formale concordato tra Ministero, ISS e WHO come contributo del WHO *Collaborating Centre* (quadriennio 2013-2017), nell'ambito dell'area "Substance Abuse (including alcohol & drugs)", comprende 5 mandati:

1. Fornire consulenza e assistenza di esperti in programmi, attività di prevenzione, strategie e promozione della salute della WHO in Europa. Fornire collaborazione al fine di raggiungere gli obiettivi strategici del programma su alcol e droghe illecite della WHO (gli Stati membri hanno rafforzato i loro programmi nazionali per ridurre l'uso dannoso di alcol in linea con il Piano d'Azione Europeo 2012-2020 alcol e le strategie sulle droghe);
2. Partecipare alle attività di ricerca della WHO, alla raccolta dei dati, al monitoraggio e all'attuazione dei progetti e collaborare allo *European Alcohol Information System*.
3. Rafforzare le attività per l'identificazione precoce del consumo dannoso di alcol, le attività di formazione, raccomandazione, trattamento e strategie di intervento per ridurre il danno alcol-correlato nella popolazione generale.
4. Collaborare all'implementazione del supporto tecnico agli Stati Membri partecipando alle attività relative ad abuso di alcol e sostanze;
5. Collaborare alla pianificazione e implementazione dei meeting annuali e delle conferenze della WHO.

L'ONA in collaborazione con il Ministero della Salute e ai sensi della Legge quadro 125/2001:

- promuove e realizza annualmente il convegno *Alcohol Prevention Day* che rappresenta un importante momento di confronto e discussione fra esperti nazionali, europei e internazionali e occasione per illustrare e aggiornare i dati e le azioni utili a prevenire l'uso dannoso e rischioso di alcol in Italia e nel mondo;
- tramite il *Centro Servizi documentazione Alcol* (CSDA-ONA) realizza, aggiorna e diffonde su territorio nazionale materiali divulgativi (libretti, opuscoli, pieghevoli e poster) destinati alla popolazione generale e a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani. Il CSDA aggiorna il sito web ([www.epicentro/alcol](http://www.epicentro/alcol)) e cura la casella dedicata alla tematica: [alcol@iss.it](mailto:alcol@iss.it);
- fornisce consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, alle Regioni e alle Aziende sanitarie locali e alle scuole e collabora con questi per realizzare *campagne di informazione, sensibilizzazione e comunicazione* volte a raggiungere i target più vulnerabili;
- fornisce annualmente al Ministro della Salute per il Parlamento il *report epidemiologico* comprensivo delle valutazioni di sanità e salute pubblica emergenti dalle analisi dei dati aggiornati ed elaborati sul *consumo di alcol*.

L'ONA ha contribuito, per mandato del Ministero della Salute, alla realizzazione e attivazione del Telefono verde alcol dell'ISS (800 63 2000) e, su mandato del Ministero della Salute e della Consulta nazionale alcol, ha svolto il ruolo di segreteria scientifica della prima Conferenza nazionale alcol (Roma, 20-21 ottobre 2008). L'ONA è stato richiesto dalla Presidenza del Consiglio quale organismo esperto nella Consulta nazionale tossicodipendenze (DPR 309/90, art. 132).

Il Ministero della Salute ha designato l'ONA:

- rappresentante unico governativo italiano nel *CNAPA Committee on National Alcohol Policies and Action*, insediato nel 2007 in Commissione europea;
- rappresentante per l'”European Alcohol and Health Forum” della Commissione Europea;
- rappresentante per l'Italia nel “Working Group Alcohol and Health”, contribuendo a gestire le informazioni e i flussi richiesti a livello europeo del database nazionale con dettaglio regionale del sistema di monitoraggio epidemiologico basato sul SISMA, sistema di monitoraggio alcol, adottato per il *reporting* della relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento (Legge 125/2001);
- rappresentante unico italiano, a titolo di *Associated Partner* per la *Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm (JA RARHA)* avviata nel 2014.

Il Ministero della Salute collabora dal 2001 attraverso il WHO *Collaborating Centre* per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche di Salute Alcolcorrelate (WHO CC ITA 79) attivo in ISS all'attuazione delle azioni finalizzate alla definizione, monitoraggio e valutazione delle politiche europee e internazionali sull'alcol svolte dalla WHO in termini formalmente concordati.

L'ONA collabora ed è membro della *International Network on Brief Interventions for Alcohol & Other Drugs* (Inebria) per l'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB) finalizzato alla riduzione del rischio e danno alcol-correlato e diffonde, tramite corsi di formazione nazionale destinati al personale sociosanitario, le specifiche procedure IPIB perché vengano integrate nelle attività professionali quotidiane (Prisma, Phepa, Ibib, Alice Rap, Bistairs, Rarha ecc.). L'ONA ha realizzato lo standard di formazione per l'identificazione precoce e l'intervento breve dei corsi svolti per il Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio e per la Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione. L'ONA è l'organismo di nomina WHO e in ambito scientifico internazionale nei gruppi di lavoro formali presso l'*Head Quarter* di Ginevra e l'Ufficio Regionale di

Copenaghen su alcol, droghe, dipendenze comportamentali come definito dal piano di lavoro concordato.

A livello europeo, l'ONA svolge attività specifiche in qualità di: membro dell'*Advisory Council* creato da EUFASD per la giornata mondiale di prevenzione della sindrome fetoalcolica; "Ambassador" di nomina internazionale del network *Too Young to Drink 2015*; partner della campagna, attraverso il gruppo congiunto ISS-SIA (Società Italiana di Alcolologia); e corresponsabile italiano dell'articolazione nazionale della campagna annuale che si svolge il 9 settembre con i patrocini da parte dell'ISS e del Ministero della Salute. In ambito WHO, l'ONA ha dal 2015 nomina formale quale membro del comitato editoriale del "Report on prevention on Fetal Alcohol Spectrum Disorders" prodotto dallo specifico comitato WHO. L'ONA è uno dei nove *advisor* esperti mondiali nominati formalmente in *Head Quarter* WHO nel *Technical Advisory Group on Alcohol and Drug Epidemiology* che si occupa in maniera costante e continua della riclassificazione dell'ICD 11 anche relativamente al *gambling* e alle dipendenze comportamentali.

#### *Monitoraggio e indicatori*

Dal 2006 l'ONA è impegnato in attività di raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati relativi all'impatto del consumo dannoso e rischioso di alcol in Italia, in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute.

La costante valutazione dei sistemi di monitoraggio dei dati consente la definizione di standard nazionali e regionali che sono valutati e comparati con quelli europei e internazionali attraverso un *core set* di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali di consumo e valutare adeguati interventi di prevenzione e politiche sanitarie.

I dati del monitoraggio confluiscono nel Piano Statistico Nazionale (PSN) con la statistica derivata ISS-34. Aggiornati ed elaborati vengono pubblicati come rapporto Istisan e confluiscono in ottemperanza alla Legge 125/2001, nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.

Le iniziative e i protocolli di studio europeo e internazionale sono rivolte 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 *European Community Health Indicators for Monitoring Echim*);
- aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informative nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (Eias) della WHO (*Alcohol Control Database*), favorendo lo sviluppo di attività di programmazione, ricerca e prevenzione ispirate alla necessità di ridurre il rischio alcol-correlato in Europa;
- verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il WHO *Collaborating Centre* dell'Istituto ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale;
- elabora periodicamente contributi per i report epidemiologici della Commissione europea e della WHO.

Il Progetto "Strumenti flessibili basati sulla evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie", finanziato all'ISS dal Ministero della Salute nell'ambito delle attività SIVeAS (Sistema nazionale di Verifica e controllo sull'Assistenza Sanitaria), ha elaborato un modello di valutazione, basato sull'esperienza condotta negli Stati Uniti dai CDC di Atlanta con cui il Reparto ha collaborato per l'intera fase progettuale producendo una metodologia ampliata e dati originali aggiornati alla realtà italiana.

La *JA for Echim* (*Joint Action for European Community Health Indicators and Monitoring*) finanziata dall'Ue nell'ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of*

*Health 2008-2013*, è stata creata per proseguire i lavori dei progetti Echi (1998-2001), Echi-2 (2002-2004) ed Echim (2005-2008) con l'obiettivo di rendere disponibile un sistema di indicatori di salute pertinenti e comparabili per il monitoraggio dello stato di salute dei cittadini europei. Il Reparto Salute della Popolazione è il partner italiano, su mandato del Ministero della Salute, per la collaborazione formale europea prevista dalle attività della *Joint Action Echim*.

Il principale obiettivo raggiunto nel corso del progetto Echim è stata la creazione di una lista contenente 88 indicatori: la *short-list* Echi e la creazione di un sito contenente tutta la documentazione tecnica relativa agli indicatori. I presupposti per l'applicazione di questi indicatori, la disponibilità e la comparabilità delle fonti esistenti sono stati valutati in oltre 30 Paesi europei attraverso la collaborazione di esperti provenienti dagli Stati membri e in collaborazione con la Commissione europea, Eurostat, la WHO e l'OECD. L'ultima versione della *short-list* a cui l'ISS ha collaborato comprende oltre agli 88 indicatori, anche i fogli di documentazione per ogni indicatore, la definizione e l'origine dei dati che gli esperti Echim attualmente ritengono sia la migliore opzione disponibile. Un'applicazione interattiva per presentare le informazioni pertinenti e comparabili sulla salute a livello europeo denominato Heidi data tool è attualmente in fase di sviluppo da parte della DG Sanco.

#### *Invecchiamento e patologie cronico-degenerative*

Il Reparto è impegnato in numerose attività di ricerca sull'invecchiamento e l'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative età-correlate, con particolare riferimento a malattia di Alzheimer e demenze, deterioramento cognitivo, depressione, e studio dei relativi fattori di rischio.

Gran parte delle attività di ricerca condotte in questo ambito sono riconducibili alle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*), di cui il Reparto ha la responsabilità scientifica e gestisce le banche dati.

ILSA e IPREA rappresentano le due maggiori coorti storiche longitudinali italiane mirate allo studio dell'invecchiamento e del deterioramento cognitivo. Entrambe le coorti sono basate su campioni randomizzati e stratificati di popolazione di età compresa tra i 65 e gli 84 anni (ILSA n=5632; IPREA n=4785), selezionati dalle liste anagrafiche dei centri italiani partecipanti (8 per l'ILSA e 12 per l'IPREA). Le informazioni scaturite dalle indagini longitudinali e il follow-up di mortalità totale e per causa, tutt'ora in corso per entrambe le coorti, sono alla base di una intensa attività di analisi e produzione scientifica.

Gli studi di coorte ILSA e IPREA sono ricompresi tra quelli censiti e acquisiti nel 2013 dall'*Action Group del Joint Programme on NeuroDegenerative Research (JPND)* quali risorsa di riferimento per la ricerca scientifica europea e internazionale sulle malattie neuro-degenerative.

Nel corso degli anni il Reparto ha partecipato a numerosi progetti sull'invecchiamento, deficit cognitivo e le demenze contribuendo all'ERA-NET europeo tramite le attività dei progetti nazionali ed europei di settore: ULISSE, DESCRIPA, ERA-AGE, ERA-AGE2, FUTURAGE, VINTAGE.

Dal 2011 il Reparto è stato ufficialmente riconosciuto e certificato in qualità di nodo di eccellenza della rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento *GARN-Global Ageing Research Network*, promossa dall'*International Association of Gerontology and Geriatrics*, sotto l'egida della WHO (IAGG-GARN ID n° 2011-321).

#### *Sorveglianza e prevenzione dei determinanti degli incidenti da esposizioni ad agenti pericolosi di tipo farmaceutico e non farmaceutico*

La progettualità è dedicata al mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni da farmaci e non-farmaci e, su

questa base, alla segnalazione/verifica di problematiche emergenti e allerte, conduzione di attività di sorveglianza e di indagini di approfondimento su problematiche specifiche, pianificazione di interventi di prevenzione mirati basati sulle evidenze e verifica *a posteriori* delle loro ricadute. La progettualità, nelle sue diverse articolazioni tematiche, contribuisce all'adempimento di vari compiti istituzionali richiesti dalla normativa italiana ed europea. Le attività svolte possono essere sinteticamente descritte come segue:

- *Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose a farmaci e non-farmaci (SIN-SEPI)*  
mantenimento del sistema implementato a partire dal 2006 in collaborazione con il Centro Antiveleni (CAV) di Milano, principale Centro di riferimento nazionale. Il SIN-SEPI è inserito dal 2009 nel Programma Statistico Nazionale. Le attività svolte dal gruppo di lavoro ad esso dedicato comprendono l'acquisizione su base annua di informazioni dettagliate su circa 45.000 incidenti gestiti dai CAV, la verifica di qualità dei dati raccolti, la classificazione dei dati secondo categorie standard validate a livello internazionale, l'analisi descrittiva dei dati rilevati, la presentazione delle osservazioni effettuate tramite rapporti annuali. Il data base del SIN-SEPI comprende attualmente informazioni riferiti a circa 665.000 incidenti da esposizione ad agenti pericolosi;
- *Sorveglianza Nazionale degli incidenti da Biocidi (SNIB)*  
revisione, classificazione e analisi dei determinanti degli incidenti lavorativi, ambientali e domestici da pesticidi-biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento al Regolamento (EU) 528/2012 e nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e ISS;
- *Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Fitofarmaci (SNIF)*  
revisione, classificazione e analisi dei determinanti degli incidenti lavorativi, ambientali e domestici da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo n. 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014;
- *Farmacovigilanza degli Incidenti causati da errori terapeutici (ospedalieri e domestici) e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV Nazionale)*  
revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai CAV di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU;
- *Sorveglianza Nazionale Incidenti da Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD)*  
revisione, classificazione e analisi degli incidenti domestici rilevati dal SIN-SEPI. Attività svolta in riferimento alla Legge n. 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007;
- *Sorveglianza Nazionale degli incidenti da detersivi per lavatrici in capsule monodosi (SN-IDLC)*  
controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detersivi in ecosi rilevati dal CAV di Milano.
- *Studio europeo per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione degli incidenti causati da detersivi per lavatrice in capsule mono-dose tramite il Regolamento EU 1297/2014.*  
Attività svolta nell'ambito del progetto europeo "Study on hazardous detergents mixtures contained in soluble packaging for single use (Tender no 406/PP/ENT/IMA/14/119429-LiquidTabs)";
- *Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Esposizione Volontaria a Farmaci e Non-Farmaci (SNIPEV).*

## 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 e risultati*

Le attività hanno riguardato:

- Ricerca
  - Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione tra il Reparto e gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani. Tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; ottenere informazioni sui trattamenti prescritti ai pazienti in precedenza in centri di I e II livello, allo scopo di valutare l'appropriatezza delle prescrizioni e identificare aree critiche nella prescrizione che possano essere oggetto di interventi; acquisire informazioni sul fenomeno della farmacoresistenza totale o parziale e sui suoi correlati. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i day hospital e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Dopo aver completato l'arruolamento dei pazienti è stato effettuato il controllo di qualità con verifiche sistematiche e richieste di controllo e verifica dei dati mancanti ai Centri clinici collaboranti. Attualmente è iniziata la preparazione dei dati per le analisi.
  - Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. In collaborazione con il Reparto di Epidemiologia Genetica del CNESPS, sono stati pubblicati i risultati di uno studio sui bisogni informativi dei potenziali donatori di campioni biologici per la ricerca.

- Studi sui determinanti della salute mentale nella popolazione generale. Nell'ambito della collaborazione con le attività di ricerca dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) è stato realizzato e pubblicato uno studio condotto sui dati dell'indagine ISTAT sulle "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" del 2012-2013, sui giovani dai 15 ai 34 anni.
- Studi sulla qualità di vita della popolazione generale in occasione di disastri ambientali naturali. Nell'ambito della collaborazione con le attività di ricerca del sistema di sorveglianza PASSI sono stati analizzati i dati e pubblicati i risultati di uno studio sui fattori di rischio della popolazione residente in L'Aquila, a distanza di 3-5 anni dal terremoto del 2009.
- Sono state completate le analisi relative allo studio FABIA (*FAMILY Burden in Infantile Autism*) sul carico familiare nell'autismo ed è stato preparato un manoscritto sottoposto poi per la pubblicazione.
- Nell'ambito delle attività del Reparto relative alla costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, dello stress, del funzionamento cognitivo e di aspetti della personalità correlati alla salute, sono state completate le analisi dei lavori relativi alle validazioni e valutazioni delle proprietà psicometriche delle versioni italiane delle scale *Perceptual Aberration Scale* e *Magical Ideation Scale* per il riconoscimento precoce di disturbi psicotici, nonché di uno strumento per la misurazione standardizzata dell'esperienza soggettiva del clinico nel corso dell'incontro con il paziente psichiatrico. Sono stati pubblicati tre manoscritti relativi ai suddetti strumenti.
- Sono stati analizzati i dati e pubblicati i risultati di uno studio condotto per valutare l'efficacia nella pratica di un intervento psicologico di provata efficacia sperimentale, basato su un trattamento cognitivo-comportamentale e psicoeducativo, rivolto a puerpere affette da depressione post partum. Sono inoltre stati analizzati i dati e pubblicati i risultati di uno studio sui fattori di rischio psicosociale della depressione post-partum che ha coinvolto un campione di oltre 1500 puerpere.
- Il Reparto ha inoltre collaborato con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze partecipando a studi di valutazione degli effetti di esposizioni ambientali (stili di vita, fumo passivo, metalli ecc.) sullo sviluppo neuropsicologico, nell'ambito di studi prospettici dei progetti europei CROME-LIFE+, *Cross-Mediterranean network for environment and health* e *Heals, Health and Environment wide Associations based on Large population Surveys*.
- Diffusione di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e del trattamento e della promozione del benessere
  - Nell'ambito delle attività di promozione della salute mentale nei giovani è stato messo a punto un indice di intelligenza emotiva per la valutazione nella routine dei programmi di promozione della salute mentale nelle scuole. Si è lavorato inoltre nell'ambito del progetto internazionale "Well-School-Tech", finanziato dal Programma Erasmus+ per il settore dell'istruzione scolastica con l'obiettivo di promuovere, nelle scuole secondarie di I grado, il benessere psicologico degli studenti e fornire agli insegnanti strumenti pedagogici innovativi. Il Reparto è partner del progetto insieme a Lituania, Polonia, Bulgaria e Regno Unito.
  - Come ulteriore sviluppo del progetto "Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum" si è collaborato alle iniziative locali intraprese da alcune aziende sanitarie del territorio nazionale, finalizzate all'implementazione dell'intervento e alla formazione degli operatori sotto il coordinamento e/o collaborazione dell'ISS. È stato fatto un Accordo di Collaborazione Scientifica tra ISS



e Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Osservatorio di Psicologia Clinica Perinatale per implementare il Progetto “Prevenzione e interventi precoci nella sofferenza psichica e nelle psicopatologie della perinatalità: Tutela della Salute mentale della donna, coppia, bambino, famiglie” che include l’intervento e la formazione del Progetto “Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum”. L’accordo è finalizzato alla collaborazione tra le parti per a) la formazione del personale; b) la messa a punto condivisa di una metodologia di intervento e di valutazione degli esiti nella pratica. È previsto il coinvolgimento di 15 UO sul territorio distribuite in varie Regioni italiane e verosimilmente, nella fase di sensibilizzazione al programma di prevenzione e intervento precoce verranno raggiunte più di 5.000 donne.

## Ufficio di Statistica

L’Ufficio di Statistica dell’ISS cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di rappresentanza dell’ISS nel SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l’Istituto fa parte. Le attività connesse con tali adempimenti sono descritte nella sezione “Attività in corso con i principali risultati/ricadute”.

### *Gestione attività*

Le attività dell’Ufficio di Statistica consistono inoltre nel contribuire alla conoscenza dello stato di salute delle popolazioni, attraverso l’analisi statistico epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti: Popolazioni, Mortalità, SDO. Tali attività (descritte in modo più articolato nella sezione “Attività in corso con i principali risultati/ricadute”) possono essere sommarizzate come segue:

- Banche dati riguardanti flussi correnti (Mortalità e SDO)
  - L’Ufficio di Statistica riceve annualmente, in virtù di due convenzioni stipulate dall’ISS rispettivamente con l’ISTAT e il Ministero della Salute dei dati aggiornati di mortalità, popolazione e SDO, di cui il responsabile per l’ISS è il direttore dell’Ufficio di Statistica. Svolge pertanto ogni anno le seguenti attività:
  - 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, ai vari livelli territoriali.
  - Aggiornamento della Banca Dati SDO, avvalendosi dei dati sulle dimissioni ospedaliere più recenti disponibili, forniti dal Ministero della Salute e dei dati di popolazione rilasciati dall’ISTAT; studi sull’occorrenza (incidenza, prevalenza) di patologie basate sulle schede di dimissione ospedaliera.
  - Allineamento dei dati comunali di popolazione, forniti dall’ISTAT, con quelli di mortalità e ospedalizzazione, per tener conto della dinamica dei comuni italiani, che nel tempo si modificano; stima delle popolazioni.
- 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 Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS e con il WHO European Centre for Environment and Health (ECEH), Bonn.
- Epidemiologia dei tumori
    - In collaborazione con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università "Sapienza", studi su tumori rari basati su fonti correnti innovative.
    - In collaborazione con il Registro Mesoteliomi del Lazio studio su refertazione e diagnostica dei mesoteliomi.
    - Partecipazione alla *European Joint Action "Rare Cancer"* con la linea "Methodological contribution to the development of criteria to identify reference health facilities for the management of rare cancers patients".
  - Altri studi statistico-epidemiologici basati su dati correnti su argomenti di rilievo per la sanità pubblica
    - Studi di incidenza basati su fonti di dati correnti: stima dell'incidenza delle malattie rare attraverso l'analisi delle SDO; Studio dei ricoveri per nefropatia a Taranto e Statte.
    - Studi epidemiologici sul fenomeno suicidario condotti in collaborazione con NESMOS UOC di Psichiatria, Centro per lo Studio e per la Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio.
    - Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche  
Progettazione e realizzazione del Registro Italiano ArtroProtesi (Anca, Ginocchio, Spalla); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

#### *Attività istituzionale*

L'Ufficio di statistica è chiamato a dare risposte in tempi brevi a quesiti estemporanei riguardanti la mortalità e la morbilità, rivolti da soggetti istituzionali (es. Interrogazioni e Mozioni Parlamentari, risposte a *question time*, Audizioni di Ministri/Sottosegretari al Parlamento, richieste della Magistratura ecc.).

Contribuisce alla stesura della Relazione sullo Stato di Salute del Paese (RSSP).

#### *Competenze sviluppate*

Conoscenza delle caratteristiche normative e tecnico scientifiche attinenti al Sistema Statistico Nazionale e al Programma Statistico Nazionale. Approfondimenti sulla normativa relativa alla tutela dei dati personali nell'ambito del SISTAN.

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 *Health Examination Survey*.

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

- Attività in ambito SISTAN

- Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT; Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.
- Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN, il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese.
- Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN e operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.
- Banche dati riguardanti flussi correnti (Mortalità e SDO)
  - Aggiornamento delle Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia; in seguito al suddetto aggiornamento, viene prodotto annualmente un RapportoISTISAN sulla Mortalità in Italia
  - Aggiornamento della Banca Dati SDO.
  - Stime delle popolazioni a cui mortalità e ospedalizzazione si riferiscono; inoltre, poiché i Comuni italiani sono soggetti ad un processo dinamico (alcuni comuni o quartieri di essi vanno a confluire in un altro Comune, ovvero uno o più quartieri di un Comune ne vanno a costituire un altro) occorre ogni anno procedere ad un allineamento del dato comunale di mortalità e ospedalizzazione con quello di popolazione.
  - Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli.
  - Analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di sanità pubblica rivolti da soggetti istituzionali: interrogazioni e mozioni parlamentari e risposte in *question-time*; richieste specifiche del Ministero della Salute.
  - Nell'ambito di una specifica Azione Centrale CCM, implementazione del sito [www.profilosalute.it](http://www.profilosalute.it) che consente alle strutture centrali (Ministero della Salute e ISS) e locali (ASL e Regioni) di monitorare attraverso opportuni indicatori la situazione socio-sanitaria nelle varie ASL, in termini di demografia, mortalità e ospedalizzazione. Vi è anche un sezione per il pubblico che mostra dati nazionali. Il sito è stato presentato nel corso di un partecipato Convegno, svoltosi in ISS il 23 giugno (giorno di attivazione), ed è molto consultato: nei primi sei mesi (fino al 31 dicembre 2016) ha avuto circa 1.800 visitatori diversi, per un totale di circa 3.000 visite.
- 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).
  - L'Ufficio di Statistica è parte attiva del Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) che nasce con la finalità di valutare la mortalità nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN) per poi estendersi all'ospedalizzazione e all'incidenza tumorale (in collaborazione con l'AIRTUM e per quanto riguarda il mesotelioma con il RENAM-

- Registro Nazionale Mesoteliomi). Le attività del progetto hanno dato luogo ad alcune monografie della *Rivista Epidemiologia e Prevenzione*:
- SENTIERI Valutazione della evidenza Epidemiologica (2010)
  - SENTIERI Risultati (2011)
  - SENTIERI Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri (2014)
  - Collaborazione con il WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites, istituito presso il Dipartimento AMPP dell'ISS e con il WHO European Centre for Environment and Health (ECEH), Bonn. Partecipazione alla COST (European Cooperation in Science and Technology) ACTION "Industrially Contaminated Sites and Health Network", in particolare nell'ambito del Working Group "Environment and health data".
  - Collaborazione internazionale insieme al Dipartimento AMPP, con istituzioni boliviane (Ministerio de la Salud del Estado Plurinacional de Bolivia, Instituto Nacional de Salud Ocupacional (INSO) sul tema della silicosi e dell'amianto.
  - Uno specifico filone di ricerca riguarda il sito di Biancavilla, caratterizzato dalla presenza di fluoro-edenite, una fibra asbestiforme presente nei suoli e in particolare nel materiale lapideo ampiamente utilizzato per decenni nell'edilizia locale. L'Ufficio di Statistica ha contribuito con lo studio "Health impact of the exposure to fibres with fluoro-edenitic composition on the residents in Biancavilla (Sicily, Italy): mortality and hospitalization from current data" ad una monografia pubblicata nel 2014 sugli Annali dell'ISS: *Commentary. The fibres with fluoro-edenitic Composition in Biancavilla (Sicily, Italy): health impact and clues for environmental remediation.*
- Epidemiologia dei tumori
- In collaborazione con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università di Roma "Sapienza", studi su tumori rari basati su fonti correnti innovative, quali le cause multiple di morte e sull'incidenza di alcune neoplasie (quali il Linfoma di Hodgkin) a partire dalle ospedalizzazioni.
  - In collaborazione con il Registro Mesoteliomi del Lazio studio su refertazione e diagnostica dei mesoteliomi.
  - Partecipazione alla European Joint Action Rare Cancer con la linea "Methodological contribution to the development of criteria to identify reference health facilities for the management of rare cancers patients". Allo scopo di conoscere il volume di attività delle singole strutture ospedaliere relativamente ai cosiddetti "Tumori Rari", espresso in termini di pazienti ricoverati, e il grado di "attrattività" delle stesse rispetto a pazienti non residenti nelle Regioni in cui operano le strutture stesse, si sta procedendo ad analizzare il database nazionale delle SDO relative al triennio 2012-2014 (il più recente disponibile). L'analisi verterà sulle persone ricoverate, di cui si descriverà il primo ricovero avvenuto nel triennio considerato. L'obiettivo è quello di definire dei criteri, fondati sui volumi di attività delle strutture e sul grado di "attrattività", al fine di individuare i centri di "eccellenza" da inserire nella rete nazionale dei centri per lo studio e per la cura dei "Tumori Rari".
- Studi statistico-epidemiologici basati su dati correnti su argomenti di rilievo per la sanità pubblica
- Studi di incidenza basati su fonti di dati correnti, in particolare le Schede di Dimissione Ospedaliera: in collaborazione con il CNMR dell'ISS, messa a punto di una metodologia per stimare l'incidenza delle malattie rare attraverso l'analisi delle SDO e studi di confronto e validazione del database del registro malattie rare; in collaborazione con il Dipartimento AMPP dell'ISS e la ASL di Taranto studio dei ricoveri per nefropatia a Taranto e Statte, analisi esplorativa della base dati SDO per la

- possibile estensione alle fasce di età maggiori di 4 anni dell'algoritmo utilizzato per le stime dell'incidenza del Diabete Mellito di Tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni.
- Studi sul fenomeno suicidario: Studio delle ospedalizzazioni per disturbi psichici e per disturbi alcol-correlati; variabilità spazio-temporale dei suicidi; studio su suicidio e arsenico nelle acque di rubinetto; studio sulla tassi di suicidio e aspetti climatici e socio-economici; studio su tassi di suicidio e Internet; studio su suicidio, omicidio e indice di deprivazione.
    - Proposto nel 2016 un Progetto (che sarà inserito nel 2018 nel Programma Statistico Nazionale) a cui partecipano anche ISTAT e Ministero della Salute, per la realizzazione di un "Osservatorio sui suicidi e sui tentativi di suicidi e gesti autolesivi" basato sull'integrazione delle fonti di dati correnti (SDO, Mortalità, Pronto Soccorso).
  - Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
    - RIAP (Registro Italiano Artroprotesi): Istituzione del RIAP (in attuazione della Legge 221/2012); 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.
    - Sviluppo di servizi informatici a supporto della raccolta dati e arruolamento nuovi partecipanti. Avvio raccolta dati spalla. Dizionario RIAP-DM (anca, ginocchio e spalla): ampliamento della rete dei fabbricanti e condivisione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR)* della *Global Library* e con il *National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man (NJR)* per inclusione delle caratteristiche tecniche dispositivi. Collaborazione con *International Society of Arthroplasty Registries (ISAR)*. Avvio della collaborazione con Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori (RIP-RID)

#### *Diffusione delle informazioni statistiche epidemiologiche*

La diffusione delle info avviene tramite il sito web dell'Ufficio di Statistica costantemente aggiornato sia con documenti e dati che riguardano sia le attività condotte, che dati salienti sulla salute elaborati a partire da fonti correnti, che informazioni sul Sistema Statistico Nazionale (<http://www.iss.it/statistica/>).

Nell'ambito di una Azione Centrale CCM, implementazione del sito [www.profilosalute.it](http://www.profilosalute.it) che consente nella sezione con accredito di consultare il profilo di una USL in termini di demografia, mortalità e ospedalizzazione; nella sezione pubblica è possibile consultare il profilo della popolazione italiana.

Contributo della Relazione sullo Stato di Salute del Paese per argomenti di pertinenza dell'Ufficio di statistica (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), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- 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;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte.
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium*, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies*, ICMART ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28/02/2016 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito del Progetto "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena" organizza e realizza corsi di formazione ECM al fine di promuovere la fertilità e la prevenzione della infertilità per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche che illustrano percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale;
- nell'ambito del Progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA", per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate

all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza verrà implementato il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione *in vitro* con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

## CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, quali le “sostanze chimiche”, le miscele che le contengono, gli articoli e i materiali. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l’interfaccia italiana dell’ECHA per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. In base alle disposizioni vigenti ha un preciso ruolo quale struttura di supporto tecnico-scientifico del Ministero della Salute, designato “Autorità competente REACH e CLP” e Autorità competente per i biocidi e i prodotti correlati; sulla base di Accordi Stato Regioni-PA, rappresenta il riferimento tecnico-scientifico delle Regioni e PA anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici (DM 22.11.2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo CSR Stato-Regioni n. 181/2009 e Accordo CSR n. 88/2015). Nel 2015 è stato inoltre individuato quale Laboratorio nazionale di riferimento e struttura di coordinamento della rete dei laboratori.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell’ambito delle strutture dell’ISS sulla base dall’art. 5 bis della Legge n. 46 del 6 aprile 2007, con lo scopo di adempiere agli impegni nazionali e internazionali previsti dalla normativa europea, per l’identificazione dei pericoli, la stima dell’esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione dei rischi per la salute umana correlati ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore e supportare le Autorità centrali e nazionali per l’attuazione dei Piani nazionali di controllo dei prodotti chimici.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale che riguarda: 1) la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH); 2) la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP); 3) la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; 4) il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; 5) l’esposizione agli agenti chimici; 6) la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute del consumatore (DL.vo 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); 7) la sicurezza dei preparati e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa e altri prodotti; l’accreditamento e la vigilanza del mercato per l’attuazione dei Piani di controllo.

Partecipa allo sviluppo di 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 Nazionale 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 attraverso l’Archivio preparati pericolosi.

L’attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e dall’uso di sostanze, di miscele pericolose e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti (*Substance Of Very High Concern*, SVHC) 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 CE 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 a livello nazionale al Comitato tecnico di coordinamento REACH-CLP istituito in attuazione alla Legge 46/2007 e suoi gruppi di lavoro, alla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro e Commissione per l'aggiornamento delle tabelle e degli elenchi delle malattie professionali.

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)" gestito dall'ECHA al fine di valutare le sostanze e individuare le misure di gestione di rischi, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze estremamente preoccupanti (SVHC: cancerogene, mutagene, tossiche per la riproduzione, interferenti endocrini, PBT e vPvB) 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. 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. Ha il compito di valutare i pericoli e i rischi relativamente ai prodotti/articoli pericolosi in commercio su richiesta degli Organi di vigilanza e dell'Autorità Competente ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e Province autonome, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma RIPE) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale anche per l'attività di vigilanza; Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento REACH-CLP, in merito a iniziative per l'informazione del consumatore 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.

In attuazione agli Accordi Stato, Regioni e PA n. 181/2009 e n. 88/2015, è designato Laboratorio nazionale di riferimento per i prodotti chimici e fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per i campionamenti, le attività di prova e 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. Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione, anche per il corpo ispettivo centrale, in materia REACH e CLP, Biocidi-PMC-Fitosanitari, cosmetici, fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH (Ministero dello Sviluppo Economico) e gestisce le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP anche per supportare le imprese. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla

classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzioni internazionali sulle sostanze chimiche.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) sistema informatico "Conversione GHS".

In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a Convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il Centro svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocidi, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) ed 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 CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi e prodotti correlati.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento (ACCREDIA). 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.

## Resoconto attività 2016

*Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA in materia di REACH- CLP*

*Sostanze contenute nei tatuaggi e nel trucco permanente*

Attività a supporto dell'ECHA per la proposta di restrizione delle sostanze contenute nei tatuaggi e nel trucco permanente

*Nanomateriali*

L'attività è focalizzata su duplice binario, internazionale e nazionale, sia a livello regolatorio/valutativo che di partecipazione attiva ai progetti di ricerca. In ambito regolatorio/valutativo a livello europeo, per quanto attiene a REACH e CLP, l'attività comporta la partecipazione a:

- *Competent Authorities for REACH and CLP (CARACAL)*, nel sottogruppo *SubGroup on nanomaterials* (CASG Nano) coordinato dalla Commissione Europea.
  - *Working Group on Nanomaterials* dell'Agenzia Chimica Europea (ECHA\_NMWG) in qualità di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, designato come Autorità Competente Italiana nel quadro dell'applicazione e implementazione dei Regolamenti REACH e CLP.
  - *Steering Groups (SGs) 5/6 "Risk Assessment and Regulatory Programmes"* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN) dell'OECD, allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e di affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali.
  - ONU Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (ONU-GHS) Sub-Committee dove è stato creato un gruppo di lavoro denominato "ICG nano" (Informal Correspondence Group on nanomaterials) per la valutazione dell'applicabilità del sistema di classificazione ed etichettature globalmente armonizzate ai nanoamateriali.
- Nell'ambito delle iniziative progettuali europee, l'attività ha comportato la partecipazione:

- all’FP7 NANoREG “A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials”;
- all’H2020 ProSAFE “Promoting the Implementation of Safe by Design”;
- all’H2020 NANoREg II “Promoting the Implementation of Safe by Design”.

Nell’ambito delle iniziative progettuali nazionali, l’attività ha comportato la partecipazione:

- al Progetto della Regione Lazio “Ricerca e innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza e adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all’accesso e alla diffusione delle conoscenze”.

*Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale*

Al fine di supportare l’Autorità Nazionale Competente REACH e l’ECHA, il Centro ha partecipato ai lavori dei diversi comitati nazionali, europei e internazionali, quali:

- Comitato RAC (*Risk Assessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell’ECHA;
- Gruppo di lavoro ED presso ECHA;
- Comitato sulla sicurezza alimentare;
- Gruppo di lavoro anticoagulanti presso ECHA;
- Intergovernmental Negotiation Committee (INC7) per la Convenzione di Minamata
- Enforceability of Restrictions del FORUM dell’ECHA;
- Sottogruppo CARACAL: Sub-Group on CLP Labelling and Packaging (CASG-LP);
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL) e del BPR;
- Gruppi Europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);
- BT Expert Group presso l’ECHA;
- Risk Management Expert Meeting;
- Task Force on Hazard assessment OCSE;
- Task Force on Exposure assessment OCSE;
- Task Force on Biocides OCSE;
- Autorità Competenti in materia di Biocidi (4 riunioni);
- Working group “Sustainable use directive” presso COM (3 riunioni);
- Working group “Coformulants” presso COM (1 riunione);
- Working group “Endocrine disruptors” presso ECHA e presso COM (2 riunioni);
- Exchange Network on Exposure Scenarios ECHA;
- *Partner Expert Group* (PEG) per la consultazione e aggiornamento della linea guida sulle richieste per le sostanze negli articoli;
- *Partner Expert Group* (PEG) per l’aggiornamento delle linea guida su etichettatura e imballaggi delle sostanze e miscele pericolose;
- *Partner Expert Group* (PEG) per l’aggiornamento dei criteri per la classificazione di sostanze e miscele pericolose;
- Gruppo di lavoro per la ratifica della Convenzione di Minamata sul mercurio presso il Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;
- *PBT Expert Group* presso l’ECHA nell’ambito dei lavori relativi alla “Roadmap to 2020” per l’identificazione di SVHC”;
- Risk Management Expert Meeting” (RiME);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro Piano di azione nazionale per l’implementazione della direttiva uso sostenibile (4 riunioni);
- Gruppo di Lavoro “Sostegno alle imprese” del CTC;

- Gruppo di Lavoro supporto alle imprese per BPR;
- Gruppo di Lavoro “Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell’ECHA” del CTC coordinato dal CSC;
- Gruppo di lavoro presso Minsan Anticoagulanti Biocidi;
- Gruppo di lavoro “Linea guida sull’etichettatura dei fitosanitari”, presso Minsan
- Commissione nazionale per la sicurezza Alimentare (4 riunioni);
- Consiglio tecnico scientifico per la Direttiva uso sostenibile presso Ministero Agricoltura (4 riunioni);
- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per l’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 Europea su sicurezza e salute negli ambienti di lavoro;
- 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 (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Biocidal Products Committee (Biocidal Products Regulation (EU) 528/2012, presso ECHA, 5 riunioni);
- *Working Groups of the Biocidal Products Committee (WG-BPC)*; riunioni presso ECHA: WGI2016 (virtuale), WGII2016 (durante il quale sono stati discussi gli *assessment report* di ‘active chlorine released from chlorine’, ‘active chlorine released from calcium hypochlorite’ and ‘active chlorine released from sodium hypochlorite’ e le specifiche di riferimento di ATMAC/TMAC, sostanze di cui l’Italia è *Evaluating Competent Authority*); WGIII2016 (durante il quale è continuata la discussione sugli *assessment report* degli ‘active chlorine’ per la parte di *Human Health*); WGIV2016 (durante il quale è continuata la discussione sugli *assessment report* degli ‘active chlorine’ per la parte di *Human Health* e sulla specifica di riferimento di ‘active chlorine released from calcium hypochlorite’); WGV2016;
- Ad hoc Human Exposure Working Group Meeting (HEAdhoc-1);
- Biocides Coordination Group (CG): 2 riunioni;
- Gruppo di lavoro “*Poison centres*” presso COM, 1 riunioni e un workshop;
- Gruppo di lavoro “*Alignment of DAR and CAR for C&L*” presso ECHA, 1 riunione
- Commissione Consultiva Permanente per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro Lavoro (Art. 6 DL.vo 81/08) e *Online Interactive Risk Assessment (OIRA)* nell’ambito di tali attività è stato completato un supporto informatico (OIRA Tool) per la Valutazione del rischio prevista dal DL.vo 81/08 e per esso si è iniziata una sperimentazione con le piccole e medie imprese;
- Commissione Ministeriale per l’aggiornamento delle Tabelle e degli elenchi delle Malattie Professionali in tale attività si è proceduto nel corso del 2016 alla verifica delle malattie correlate al lavoro per le esposizioni ad agenti chimici e cancerogeni;
- 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 (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Gruppo di lavoro incaricato di svolgere l’istruttoria per l’aggiornamento dell’Allegato I parte II alla parte quinta del D. Lgs 3 aprile 2006, n. 152, relativo ai valori limite di emissione in atmosfera di inquinanti generati da impianti- Ministero dell’Ambiente (Direzione Generale per i Rifiuti e L’Inquinamento, Divisione IV-Inquinamento atmosferico, acustico ed elettromagnetico);

- Progetto Europeo EHS per supportare l'industria e le piccole e medie imprese europee (PMI) nell'applicazione del Regolamento CLP. Nel corso del 2016 sono state attivate attività di formazione per gli RSPP durante le quali il CSC è stato chiamato per gli aspetti di competenza in relazione al rischio chimico negli ambienti di lavoro;
- Supporto al Ministero del Lavoro per l'aggiornamento delle direttive europee in tema di sostanze chimiche, cancerogene e mutagene nei luoghi di lavoro;
- Coordinamento del Gruppo di lavoro dei laboratori di controllo, in attuazione all'Accordo CSR n.88/2015 per la predisposizione del Piano di controllo analitico 2015 2016;
- Partner Expert Group (PEG) for Biocides Guidance on Estimating Dietary Risk from Transfer of Biocidal Active Substances into Foods Non-professional Uses (ARTFood Project 2);
- Working Party on SPC of Anticoagulant Rodenticides (AVKs).

*Pareri, controlli, valutazioni del rischio e valutazioni ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali (REACH-CLP-RAPEX-BIOCIDI-FITOSANITARI)*

- Pareri su sostanze, prodotti e articoli

Su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, in relazione ad emergenze sul territorio nazionale, sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati all'esposizione a sostanze chimiche e all'uso di articoli destinati al consumatore, di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, ceramica, vetri artistici, detersivi, prodotti pericolosi, filiera del tessile e del pellame, dispositivi di autodifesa a base di *Capsicum*, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, End of waste per campi in erba sintetica, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti, distruttori endocrini e pareri sulla conformità alle disposizioni dei Regolamenti REACH e CLP.

Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele in base alla Direttiva Sostanze Pericolose (DSD), Regolamento CLP e anche nell'ambito del sistema di allerta rapido, *European Rapid Alert System for non-food consumer products* (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) e a segnalazioni da parte dei NAS o dell'Autorità giudiziaria. Nel 2016 in particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, per verificare sperimentalmente la potenziale pericolosità dei liquidi di ricarica attraverso il controllo del contenuto di nicotina e di eventuali altre sostanze chimiche. L'attività è stata svolta su richiesta e in collaborazione con Organi di controllo, quali NAS e Polizia tributaria a seguito di sequestri effettuati sul territorio nazionale. I risultati degli studi sperimentali hanno fornito evidenze in base alle quali è stato possibile valutare la conformità della classificazione di pericolosità ed etichettatura alle norme vigenti. In tale ambito è stata elaborata una Linea Guida per gli Organi di controllo, i consumatori e gli operatori nell'ambito di un progetto CCM. L'intervento del Centro ha riguardato anche sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e Centri Anti Veleno (CAV).

È stata condotta la valutazione della qualità di Schede di dati di sicurezza in adempimento dell'art. 31 del REACH, su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'Autorità giudiziaria e delle Autorità competenti regionali, anche in relazione ad emergenze sul territorio nazionale.

Allo scopo di supportare le imprese responsabili dell'immissione sul mercato di sostanze e miscele pericolose, il CSC ha approntato e mantiene aggiornata la Banca Dati di Modelli di Schede di Sicurezza di Sostanze Chimiche (BD\_SDS) relative a sostanze presenti in commercio. La BD\_SDS rappresenta anche un valido strumento di lavoro per gli Organi di vigilanza.

- Prodotti biocidi, fitosanitari e presidi medico chirurgici (PMC) valutazioni a fini autorizzativi

La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è stata finalizzata all'autorizzazione e all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi e al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione Europea. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati Domande di autorizzazione nazionale, Mutui riconoscimenti e Variazioni tecniche.

Nell'ambito del programma di revisione dei principi attivi biocidi, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA le seguenti sostanze di cui l'Italia è *Evaluating Competent Authority* (eCA): ATMAC/TMAC (PT8), *Brodifacoum* (PT14, rinnovo dell'approvazione), *Bromadiolone* (PT14, rinnovo dell'approvazione), *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5). A supporto di tale attività sono stati presentati all'ECHA gli *Assessment Report* (combinati, laddove la sostanza è stata supportata da più notificanti) e le *Draft Opinion* di suddette sostanze; il *Combined Final CAR* di ATMAC/TMAC (PT8); i *Draft Final CAR* di *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), di *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e di *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5).

A seguito di valutazione dei nuovi metodi d'analisi (per la determinazione del principio attivo, delle sue impurezze e dei solventi di processo) e dei risultati derivanti dall'analisi di cinque lotti rappresentativi di concentrato tecnico condotta per ciascuna fonte coperta dalla richiesta di approvazione, sono state derivate le specifiche di riferimento di ATMAC/TMAC (PT8). Inoltre, a seguito di valutazione dei dati del controllo di qualità forniti dai membri del gruppo che ha supportato l'approvazione, sono state stabilite le fonti di riferimento di *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5). Infine, in vista della *'early APCP-Working Group discussion'* di gennaio 2017 sui attivi sali d'ammonio quaternario diversi da DDAC e C12-16-ADBAC (supportati rispettivamente per PT1-2-3-4-6 e PT1-2-3-4), è stato presentato ad ECHA un documento per illustrare la posizione dell'Italia in merito a identità, set di dati chimico-fisici e metodi d'analisi (per sostanza attiva, impurezze e per i residui nelle matrici rilevanti).

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010 e ss.mm.ii e della Disposizione Commissariale n.44 del 30/03/2015, sono stati elaborati n. 280 pareri a fini autorizzativi. Nel settore dei prodotti fitosanitari valutazione del pericolo con classificazione ed etichettatura di n.50 prodotti fitosanitari ai fini dell'attuazione di programmi in materia di prodotti fitosanitari a seguito dell'emanazione di Regolamenti e Direttive Comunitarie, e ai fini dello svolgimento delle attività di cui ai Regolamenti (CE) 396/2005, (CE) 1107/2009 e alla Direttiva 2009/128/CE, in materia di prodotti fitosanitari per la loro ammissibilità in commercio; inoltre sono stati valutati, ai fini della classificazione di pericolo e dell'etichettatura, di 278 prodotti fitosanitari soggetti a riclassificazione secondo il Regolamento (CE) 1272/2008, per l'assolvimento dei compiti di natura tecnico-scientifica di cui al DL.vo

194/1995 e al DPR 290/2001, gravanti sullo Stato italiano in ottemperanza ai Regolamenti (CE) 396/2005, 1107/2009, in materia di prodotti fitosanitari.

Nel settore dei Prodotti Fitosanitari è stato concluso e consegnato il Report di classificazione armonizzata (CLH) per la sostanza attiva erbicida *halosulfuron-methyl* (Num. CAS. 100784-20-1), per la quale l'Italia è Stato membro relatore. Ai fini autorizzativi di coadiuvanti di prodotti fitosanitari sono stati redatti n. 40 pareri inerenti la classificazione di pericolo ai sensi del Regolamento CLP.

*Attività per le Regioni e PA Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali*

Il CSC è stato individuato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) REACH-CLP per il coordinamento della Rete dei laboratori di controllo, in base all'Accordo Stato-Regioni, Rep. Atti n. 88 del 7 maggio 2015. e attività svolte dall'LNR nel corso del 2016 hanno riguardato il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori della rete, attraverso la collaborazione con le Autorità nazionale e regionali per elaborare i Piani annuali di campionamento e mediante la definizione dei criteri per stabilire l'affidabilità dei metodi e la loro validazione e la qualità dei risultati analitici. L'LNR è stato coinvolto nella fase identificativa delle sostanze in quanto tali o presenti in miscele o articoli, soprattutto quelle ritenute estremamente preoccupanti, che possono essere di interesse per l'identificazione dei settori e della tipologia di prodotti su cui orientare i controlli e per la programmazione dei controlli stessi a livello nazionale, con specifico riguardo alla verifica delle restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento REACH.

Nel corso del 2016, le attività tecnico-scientifiche a supporto della rete dei laboratori hanno previsto:

- identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione dei controlli a livello nazionale definiti nel “Piano nazionale delle attività di controllo per l’attuazione dei Regolamenti REACH e CLP”;
- raccolta dei metodi di prova, potenzialmente applicabili al controllo delle sostanze selezionate nei prodotti/materiali/matrici che ricadono nel campo di applicazione dei regolamenti REACH e CLP, in collaborazione con i referenti dei Laboratori della rete;
- selezione e raccomandazione dei metodi di prova, in funzione della loro disponibilità (metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH, metodi normati, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche, metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale), per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze considerate prioritarie;
- elaborazione della Proposta nell'ambito del “Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP Anno 2016”, predisposta con il Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH, d'intesa con l'Autorità Competente Nazionale REACH-CLP. La Proposta indica:
  - a) le priorità ai fini del controllo delle restrizioni dell'Allegato XVII del REACH e della conformità ai criteri del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), sulla base delle richieste delle Autorità nazionale e regionale, per l'attuazione del Piano Nazionale di Controllo;
  - b) le miscele/prodotti/articoli da sottoporre a campionamento e le sostanze da ricercare;
  - c) le modalità tecnico-operative per l'esecuzione delle ricerche con particolare riferimento ai metodi di prova, alle tecniche analitiche e ad alcune caratteristiche di *performance* ai fini della verifica della conformità alle restrizioni REACH;

d) i laboratori ufficiali di controllo disponibili per l'anno 2016 e i Referenti della Rete dei laboratori.

A supporto delle attività dei Laboratori della rete, l'LNR ha predisposto una raccolta di metodi di prova "Raccolta metodi di prova per il Piano di controllo analitico REACH-CLP", comprensiva di:

- metodi di riferimento di cui all'Allegato XVII del REACH;
- metodi di prova (normati e non normati) potenzialmente applicabili per l'attuazione dei controlli previsti dal "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP Anno 2016".

In considerazione della limitata disponibilità di metodi analitici per il controllo delle restrizioni REACH, presso l'LNR sono state svolte e sono tuttora in corso attività sperimentali finalizzate allo sviluppo e alla validazione di metodi di prova in GC/MS, HPLC/Fluo/DAD e LC-MS/MS per lo studio di specifiche sostanze nelle matrici che ricadono negli scopi del regolamento REACH, con particolare riferimento alle sostanze organiche e alle sostanze di interesse prioritario per le possibili ricadute sulla salute umana e l'ambiente (IPA) nei pneumatici e prodotti derivati (*end of waste*), composti organici volatili (benzene, toluene, cloroformio, triclorobenzene) nelle colle/adesivi, pitture e vernici spray, dimetilfumarato nei giocattoli e articoli per l'infanzia, nicotina, aldeidi e altre sostanze organiche volatili nei liquidi di ricarica per sigaretta elettronica. In particolare, sono stati sviluppati e validati metodi di prova in HSGC/MS per la determinazione di Toluene nelle vernici spray e Benzene, Cloroformio e Toluene nelle colle. Le procedure di prova relative ai nuovi metodi di prova saranno trasferite ai Laboratori della rete al fine di garantire l'armonizzazione delle prestazioni analitiche. L'LNR ha inoltre supportato l'Autorità Competente nazionale, il GTI REACH-CLP nella definizione delle istruzioni per il campionamento e i criteri di controllo. Per rispondere alle criticità emerse nell'applicazione del Piano nazionale di controllo è stato elaborato un parere tecnico-scientifico basato su criteri e valutazioni internazionali ed europee che supportano la possibilità di utilizzare metodi alternativi sulla base del principio dell'equivalenza, al fine di garantire la fattibilità dei controlli in base alle competenze e dotazioni strumentali della rete dei laboratori. L'LNR ha inoltre supportato le Regioni, le Province autonome, il GTI REACH e l'Autorità Competente nazionale nella individuazione dei laboratori dell'ISS per lo svolgimento delle analisi di revisione e i centri analitici di eccellenza, a tale scopo ha una verifica presso l'Istituto per lo studio delle macromolecole (ISMAC), sede di Biella del Consiglio Nazionale delle Ricerche, candidatosi quale Centro analitico di eccellenza per le sostanze contenute nelle pelli e nei tessuti.

Al fine di verificare e armonizzare le prestazioni dei laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, l'LNR ha organizzato un circuito interlaboratorio basato sulla determinazione di Cadmio, Nichel e altri metalli in una miscela costituita da un simulante il liquido di ricarica per sigaretta elettronica. L'esercizio organizzato a beneficio dei laboratori afferenti al sistema di controllo ufficiale, ha avuto lo scopo di verificare e armonizzare il livello delle prestazioni dei partecipanti con particolare riferimento alla tecnica analitica ICP-MS adottata dalla maggior parte dei laboratori della rete. Per la pianificazione e lo svolgimento dell'esercizio l'LNR si è avvalso della collaborazione del Reparto "Metodologie e Indicatori per la sicurezza chimica nelle Filiere Alimentari e Salute Umana (Reparto MISC)" del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA-ISS). In particolare si è usufruito dell'esperienza pluriennale del Laboratorio di riferimento dell'Unione Europea per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EU-RL CEFAO) nell'organizzazione e conduzione di circuiti interlaboratorio a partire dalla produzione dei campioni fino all'elaborazione statistica dei dati e alla valutazione delle prestazioni dei partecipanti.



*Attività di ricerca*

Le attività di ricerca, svolte anche nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di Ricerca e con il Ministero della Salute, Progetto CCM, sono state focalizzate verso:

- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA in articoli e miscele;
- sviluppo e l'implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sviluppo e la validazione di procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati per sigarette 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;
- validazione di procedure per la determinazione del benzene, toluene, etilbenzene, xilene (BTEX) tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/SPME/GC/MS) nei liquidi di ricarica, ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- validazione di procedure analitiche per la determinazione di sostanze pericolose in colle e vernici ai fini della valutazione del rischio da esposizione professionale e non.

Nell'ambito del Progetto CCM su “Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri” le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell'ambito dell'obiettivo generale l'ISS con il CSC contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca CCM 2014 2016 “Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica”, sono state svolte le seguenti attività:

- monitoraggio su tipi diversi di liquidi di ricarica per sigaretta elettronica di produzione nazionale e internazionale ai fini della determinazione di nicotina e sostanze correlate e BTEX, ed elaborazione dei risultati;
- sviluppo delle attività relative al circuito inter-laboratorio tra le UU.OO. del progetto, al fine di confrontare le prestazioni dei metodi di prova per la ricerca di BTEX, IPA e metalli, ed elaborazione dei risultati;
- stesura del Report relativo alla conclusione del Progetto;
- Organizzazione e svolgimento del Convegno conclusivo per la presentazione dei risultati del Progetto.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca “Valutazione del rischio associato alla presenza di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nei materiali di intaso dei campi di calcio in erba sintetica”, sono state svolte le seguenti attività:

- messa a punto di procedure preparative di estrazione e purificazione di campioni di pneumatici da analizzare tramite GC-MS e HPLC-UV/DAD;
- stesura del Report relativo alle attività del progetto.

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS “Sviluppo di metodi di screening e di conferma e loro trasferimento alla rete dei laboratori per l'attuazione dei regolamenti REACH e CLP”, sono state svolte le seguenti attività:

- identificazione preliminare delle sostanze di interesse ritenute prioritarie sulla base della loro pericolosità correlata a possibili effetti sul sistema endocrino con particolare riguardo a fasce vulnerabili di popolazione;

- sviluppo e validazione di un metodo di conferma GC/MS idoneo al controllo di IPA in componenti in gomma provenienti da articoli tessili;
- elaborazione di appropriati protocolli e report di validazione sia ai fini della registrazione delle caratteristiche di performance del metodo che per la dichiarazione di idoneità del metodo per lo scopo previsto. Il metodo di prova e le relative procedure di campionamento saranno rese disponibili ai laboratori della rete coinvolti nel controllo della restrizione sugli IPA nei prodotti di consumo, al fine di armonizzare e ottimizzare le prestazioni analitiche per le attività di controllo;
- Inizio dell'attività di pianificazione di un circuito interlaboratorio, quale strumento per la valutazione indipendente dei risultati prodotti dai laboratori della rete di controllo, di particolare rilevanza in un settore per il quale non vi sono ancora specifiche prove valutative né materiali di riferimento certificati.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca CCM 2015 "Interventi rischi sostanze chimiche", sono state svolte le seguenti attività:

- rendicontazione dei metodi disponibili nella normativa applicabile e nella letteratura scientifica nonché dei metodi di prova proposti/utilizzati dalla rete dei laboratori ufficiali;
- valutazione delle caratteristiche di performance dei metodi disponibili, ove riportate, per verificare l'idoneità dei metodi per gli scopi previsti, anche attraverso il contributo degli esperti del "Gruppo di lavoro laboratori" sottogruppo del Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH.
- armonizzazione dei criteri tecnico-scientifici e delle modalità operative per l'esecuzione dei controlli analitici relativamente agli IPA negli pneumatici e ai Composti Organici Volatili (COV) in miscele.
- elaborazione del protocollo e del report di validazione dei metodi di conferma in GC-MS sviluppati per i diversi analiti, in conformità a quanto stabilito dalle procedure del Sistema Qualità del Laboratorio del CSC.
- individuazione delle sostanze e delle matrici per la pianificazione di un circuito interlaboratorio.

#### *Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP*

Gli esperti del CSC sono stati coinvolti in attività di informazione/formazione in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati da Università ed Enti Nazionali e aSL, quali la Scuola di specializzazione sul Rischio chimico dell'Università di Roma "Sapienza", l'elaborazione di materiale didattico utile al corso *e-learning* iniziato a gennaio 2016 e rivolto ai "Tutor REACH/CLP" per la Pubblica Amministrazione e indirizzato principalmente a NAS, GdF, Dogane, NOE, USMAF, ASL, ARPA e Regioni, oltre al corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute e sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio. Gli esperti del CSC hanno partecipato al Corso di formazione nazionale REACH-CLP 2016. Il CSC ha organizzato il 1° Corso in materia di biocidi e cosmetici, tenutosi presso l'ISS a novembre.

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)). Presso il laboratorio del Centro sono state progettate e completate due tesi di laurea sperimentale in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche in collaborazione con l'Università "Sapienza". Nell'ambito della "Convenzione per Tirocinio di formazione e orientamento" tra ISS e Università degli studi di Bari, una tirocinante curriculare ha svolto il programma previsto presso il laboratorio del Centro.

#### *Convenzione ISS/Organismo Nazionale di accreditamento*

Nell'ambito della convenzione tra ISS e l'Organismo Nazionale di Accreditamento, è proseguita la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di

accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento e l'attività di informazione/formazione su tematiche di interesse sanitario riguardanti gli "Strumenti per la prevenzione e il controllo di Legionella e Salmonella per i laboratori di prova", la "sigaretta elettronica" e la "normativa e controllo dei Biocidi e prodotti cosmetici" in collaborazione con il Ministero della Salute.

#### *Buona Pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP*

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo 50/2007). Sono state svolte n. 13 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

#### *Certificazione CE 0373 per Dispositivi Medici*

L'attività di supporto al Ministero della Salute e all'Organismo notificato ISS 0373 ha comportato la valutazione di n. 42 fascicoli tecnici ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e s.m.i. e n. 35 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e s.m.i.

## **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 con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (ECHA) per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- 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, collabora con APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza, i 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*

- effettua la valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- effettua la caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipa, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

## **Reparto 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 Buona pratica di laboratorio (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:

- gestisce le problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del regolamento REACH;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- effettua consulenza sugli obblighi specifici e contribuisce alla valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;
- effettua consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (ECHA), in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di *Help Desk* nazionale per gli aspetti di competenza;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

*Attività correlate*

- gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestisce le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipa alle attività OECD sui biocidi;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006;
- partecipa all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i Dispositivi Medici per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipa 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;
- svolge attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;
- svolge attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari;
- esprime parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- esprime parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- esprime pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

**Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche**

Le principali attività del Reparto sono:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (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 il 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-scientifico 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

- gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestisce le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- effettua la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipa alle attività ispettive BPL;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- coordina all'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 C.d.A. 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 farmaci biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e, per alcuni casi, 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 ed 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.). Il Centro valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale ed europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato dal CRIVIB 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, anti-polio inattivato e altri vaccini batterici, rilasciati da altri Laboratori Ufficiali per il Controllo dei Medicinali (*Official Medicine Control Laboratory*, OMCL). Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Gestione 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 *Proficiency Test* 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 e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina, per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di Materie Prime (API) per il rispetto delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione (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 Prodotti Biologici svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale.

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; inoltre ha sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale.

Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei Vaccini anti-Polio 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 Paralisi Flaccida Acuta (PFA). Reparto Vaccini Virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sui Rotavirus, ed ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali quali vaccino antipapilloma e antipolio inattivato.

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. L'Unità per i 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. La Sezione Vaccini Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini anti-Influenzali sia stagionali che pandemici. La Sezione Vaccini Epatite, si occupa della valutazione dei Vaccini per l'Epatite A e B. Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro Missione. Parallelamente, l'Unità Vaccini Epatite ha ultimato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del Vaccino per Epatite A. Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento del Sistema di Gestione della Qualità (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 2016

In attesa della effettiva riorganizzazione con la quale verranno unificate le Attività di Controllo e di Valutazione, dei Farmaci che vengono al Controllo in ISS, in un'unica Struttura (Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci, identificato come Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali Italiano, nell'ambito dell'OMCL network dell'Unione Europea, coordinato dall'EDQM di Strasburgo), il CRIVIB, nel corso del 2016 il CRIVIB ha svolto 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 formulati circa 200 Pareri richiesti dall'AIFA come attività di Valutazione di *dossier* di Prodotti Immunobiologici relativi a Procedure di Registrazione Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice* sempre per la valutazione della parte di Qualità nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. È continuata l'attività di valutazione sui medicinali omeopatici a seguito di presentazione del dossier di primo rinnovo per la parte relativa alla sicurezza virale e alla Non-Clinica. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento di EOMM Pareri per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del DM 12 aprile 2012. Sono stati effettuati Controlli su 700 lotti nell'ambito dei Servizi dell'ISS a Terzi (Ditte Produttrici) di *Batch Release* di Emoderivati, Plasma Pool e Vaccini Batterici e Virali e 40 analisi di laboratorio su Campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza *Post-Marketing* Nazionale) e altri controlli analitici per Farmacovigilanza. Sono state eseguite 119 Ispezioni (più due internazionali) effettuate 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 emoderivati, vaccini e allergeni. 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 anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini anti-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. Importante è stata la partecipazione dei nostri esperti a commissioni internazionali e nazionali. Il CRIVIB, insieme al Settore Biologico e Animale, è stato oggetto di un Audit da parte della WHO e dell'EDQM a marzo e aprile ed entrambi si sono conclusi con esito positivo dopo verifica della conformità alle norme e alle procedure comunitarie per i Controlli Analitici.

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a Immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il Reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *Batch Release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee guida del network europeo dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, il Reparto svolge attività di testing e certificazione di pool di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio, AIC, o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei Farmaci Immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, il Reparto svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline. Inoltre, partecipa ai programmi di sorveglianza post-marketing nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

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

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, il Reparto partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali

(NAT). Inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV ed HBV.

Il Reparto, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della proficiency dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV ed 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 è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *Batch Release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del network dell'OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato dall'AIFA, così come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle Autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 15 *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM ed è Responsabile del progetto "Whole cell Pertussis vaccine serology (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi sierologico-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

## Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto 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 (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 18/06/2002 del Ministero della Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo post marketing, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo post marketing su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *Batch Release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del Network dell'OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi da EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di

neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC, una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (PFA) in Italia, per il mantenimento dello status di Paese "polio-free", secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di PFA in Italia e di 8 Paesi del sud-est Europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) ed è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle PFA, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza .

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto partecipa anche a studi collaborativi internazionali e proficiency test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

## CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* n. 157 del 7/7/2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- 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 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). Medicina narrativa.
- Reparto Test genetici
  - Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.

Il Centro si occupa della promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

## Resoconto attività 2016

### *Reparto dei Farmaci orfani*

#### *Attività di ricerca*

La ricerca sperimentale del Reparto si è svolta nell'ambito dei seguenti progetti:

- 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 di Ricerca Finalizzata 2013: Calcitonin oligomers as a model to study the amyloid neurotoxicity: the focal role played by lipid rafts in the prevention and cure;
- Progetto ASI (Bando per Ricerche di Biomedicina e Biotecnologie in Ambito Spaziale DC-DTE-2011-033): Studio multidisciplinare degli effetti della microgravità sulle cellule ossee (S.M.E.M.C.O);
- Consolidate the Foundations 2015 dal titolo "Consolidate" the Vitamin D "Foundations" of the Bone-Muscle Crosstalk in Elderly.
- Progetto di ricerca triennale ISS: Studi funzionali della proteina mutante SHOC2S2G responsabile della sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen: alterazioni della localizzazione e dell'attivazione delle small GTP-binding proteins;

- Nuove mutazioni di small GTP-bindingproteins causano sindromi rare ad ampio spettro fenotipico.
- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l’Emoglobinuria Parossistica Notturna: analisi dei dati raccolti. Sono stati definiti gli obiettivi e un piano di analisi statistiche adeguati al fine di procedere ad una pubblicazione. Elaborazioni statistiche, per lo più di natura descrittiva, finalizzate a un reportistica di base concernenti le principali caratteristiche cliniche dei pazienti collezionati nel Registro EPN.
- Ricerca finalizzata anno 2011-2012: Progetti di Rete Sviluppo di approcci diagnostici e terapeutici innovativi per le immunodeficienze primitive. Il CNMR ha predisposto lo sviluppo del database che costituirà un valido strumento per la raccolta delle informazioni relative alle immunodeficienze primitive dai singoli centri aderenti al progetto. Il link per la versione Beta Database per i test sarà inserito online a fine marzo e per procedere con i test preliminari sul funzionamento e le progressive modifiche nei contenuti, volte ad ottimizzare il sistema in vista dell’utilizzo da parte degli utenti.
- E-rare3: “ERA-NET rare disease research implementing IRDiRC objectives” (2015-2020).

Il consorzio attuale comprende 25 istituzioni provenienti da 17 Paesi europei e non. Il CNMR è partner del progetto fin dalla sua prima edizione nel 2006. Nell’ambito del progetto il Centro Nazionale Malattie Rare è leader del WP9 (Strengtheningresearchcollaboration and enhancingknowledgetranslation)il cui obiettivo è il rafforzamento della comunicazione e delle interazioni tra i diversi soggetti interessati al fine di aumentare la consapevolezza riguardo all’importanza della ricerca delle malattie rare e il suo finanziamento. A tal fine è stato sviluppato un piano di comunicazione e è stato organizzato a Barcellona (9-12 marzo 2016) il joint meetingE-RARE\_RE(ACT) congress. Inoltre dovrà implementare nuovi strumenti al fine di garantire un maggiore networking. Nell’ambito del WP 8 dedicato ad attuare gli obiettivi di IRDiRC nella politica di ricerca strategica di E-Rare-3, il CNMR si è occupato della raccolta delle esigenze di ricerca che emergono da attività specifiche delle agenzie nazionali e reti internazionali, instaurando una collaborazione con il progetto RARE BestPractices.

#### *Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*

##### *Attività di ricerca*

L’attività di ricerca svolta nel corso del 2016 si è concentrata sull’individuazione di biomarcatori per alcune malattie rare e sulla 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. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa.

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. In particolare, sono proseguiti gli 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. È attualmente in corso una collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e del Dipartimento di Ematologia e Oncologia

Sperimentale sul ruolo di una proteina del complesso, la distrobrevina, nel differenziamento neuronale alla luce di un possibile coinvolgimento di microRNA e ipossia.

I risultati ottenuti sono stati oggetto di una pubblicazione su PLoSOne. Nel corso del 2016 è proseguita, inoltre, la collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze sulla leucoencefalopatiamegalencefalica con cisti subcorticali (MLC), allo scopo di utilizzare la tecnologia Crispr/Cas9 per correggere, in cellule iPSC derivate da fibroblasti di pazienti, mutazioni causa della patologia. È inoltre proseguita la collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP).

#### *Registro Italiano Fibrosi Cistica*

Il personale del Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Nel corso del 2016 è stato rinnovato l'accordo fra tutti i direttori dei Centri FC e l'ISS (04.10.16) che ha, tra le principali caratteristiche, l'inserimento nel comitato scientifico della Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) nonché la definizione di uno specifico Comitato Tecnico dedicato appositamente alla conduzione tecnica del registro. Le attività svolte nel 2016 hanno portato alla pubblicazione del rapporto dati dell'anno 2010 (Registro Italiano Fibrosi Cistica: Rapporto 2010). È stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 29 centri Regionali fibrosi cistica. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando e a specifici incontri organizzati dalla Società Italiana Fibrosi Cistica. Il Comitato Scientifico e Tecnico hanno inoltre scelto il nuovo software (GLGNet) che sarà impiegato per la raccolta dei dati dai centri FC a partire dal 2018. Il software sarà adottato nell'ambito del progetto RegistRare del CNMR. Sono stati raccolti i dati relativi agli anni 2011-14, elaborati e presentati al XII congresso della società italiana FC (Salerno, 2016), e in corso di pubblicazione. I dati e le principali caratteristiche del RIFC sono stati rappresentati in occasione di diversi congressi, workshop e corsi (cfr. paragrafo seguente "Corsi e Convegni").

#### *Corsi e convegni*

- XII Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, Milano, 6-7.05.16.
- XII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica. Salerno, 9-12.11.16.
- Convegno "La Sorveglianza delle Malattie Rare in Italia", ISS, Roma, 12.04.16;
- 4th International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries", organizzata da ISS (CNMR in collaborazione con URE), ISS, Roma, 26-28.09.16;
- Convegno "Centro Nazionale Malattie Rare e Associazioni dei pazienti: insieme per CollaboRARE", organizzato dal CNMR con UNIAMO-Federazione Italiana Malattie Rare Onlus e Associazione Malattia Rara Sclerodermia e altre malattie rare "Elisabetta GIUFFRÈ"- As.Ma.Ra. Onlus, nell'ambito del SANIT-Forum Internazionale della Salute, Roma, 20.11.16.

#### *Progetto bilaterale Italia-USA: Le malattie rare senza diagnosi*

Dal 2016 il CNMR coordina, in collaborazione con l'NIH americano, un progetto supportato dal MAECI, finalizzato alla raccolta di informazioni e di campioni biologici relativi a pazienti con malattie rare senza diagnosi a livello globale. Nel corso del primo anno di

progetto (2016), personale del Reparto ha partecipato alla attività di raccolta dei dati sui pazienti attraverso la collaborazione con i centri Italiani partecipanti e il Partner USA.

#### *Attività istituzionale*

Nell'ambito dei compiti istituzionali, nel corso del 2016 il personale del Reparto:

- ha risposto ad interrogazioni/mozioni parlamentari: N. 5-07313 On. Boldrini: fibromialgia; N. 5-08809 On. Mantero: fibromialgia;
- ha elaborato la valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, e art. 33, comma 2 del DL.vo 26/2014 per l'autorizzazione preventiva dal parte del Ministero della Salute a progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio (Prot.2391/SSA/2015, Codice DB064.0).
- ha partecipato in attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.
- in qualità di Membro dello Scientific Advice Working Party, è stato Coordinatore di procedure di valutazione per assistenza al protocollo di Farmaci per procedure centralizzate.
- in qualità di esperto per l'AIFA è stato coinvolto nella valutazione di studi clinici.

#### *Partecipazione a convegni con presentazione orale*

- Primo Incontro Pubblico Osservatorio Farmaci Orfani Sala degli Atti Parlamentari del Senato della Repubblica Roma, 16 novembre 2016.
- Convegno “Il Orphan Drug Day La legislazione europea sui farmaci orfani: 15 anni di successi, quale futuro?”, Roma, 20.09.16.
- Evento “Playdecide per un early dialogue di sistema”, organizzato da UNIAMO-Federazione Italiana Malattie Rare, Montecitorio, Roma, 26.07.16.
- Corso “Comunicare le Malattie Rare. Aspetti scientifici e aspetti comunicativi”, organizzato da Federazione Nazionale Stampa Italiana in collaborazione con Ufficio Stampa ISS, ISS, Roma, 21.06.16.

#### *Partecipazione a convegni (con presentazione poster)*

- “ECRD 2016: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products”, organizzato da EURORDIS, Edimburgo (Gran Bretagna), 26-28.05.16;
- XIV Congresso della Federazione Italiana Scienze della Vita (FISV), Università “Sapienza”, Roma, 20-23.09.16.

### *Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione*

#### *Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite*

Il CNMR nel 2016 ha proseguito le attività di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per le prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il “Network italiano promozione acido folico”) partecipando con i propri ricercatori a incontri, convegni, workshop e gruppi di lavoro nazionali.

In particolare, per ciò che riguarda gli eventi congressuali si fa riferimento al Convegno: “Prevenzione primaria e secondaria delle Malattie Rare: stato dell'arte e prospettive future ISS, 11/04/2016”. Il Convegno, rivolto alla comunità scientifica e agli operatori sanitari, aveva l'obiettivo di promuovere e sostenere azioni per la prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite (MC) e più in generale degli esiti avversi della riproduzione.

Oltre a ciò sono stati affrontati tramite workshop e gruppi di lavoro, argomenti importanti per quanto concerne le attività di prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite, come la sicurezza alimentare in gravidanza (in collaborazione con SANS Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria), e la sorveglianza delle MC (in



collaborazione con i responsabili di alcuni Registri Regionali Malformazioni Congenite e EUROCAT).

La tematica del rischio malformativo determinato da Zika virus è stata affrontata in collaborazione con il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Ufficio II e Ufficio V). In particolare, riguardo questa attività è stato realizzato il gruppo di lavoro multidisciplinare “Gruppo di lavoro nazionale Virus Zika e Microcefalia congenita”. Questo gruppo ha svolto la propria attività a mezzo di una serie di call conference e di incontri scaturiti in un Workshop tenutosi presso l’ISS, il 14 settembre 2016 “Definizione del protocollo operativo per il controllo e monitoraggio delle infezioni da Zika virus in gravidanza, microcefalia e altri outcome riproduttivi connessi”. Questa attività proseguirà nel corso del 2017.

Il CNMR ha organizzato sui temi della prevenzione primaria un Convegno al “Sanit 2016”, dal titolo “Centro nazionale Malattie Rare e associazioni dei pazienti Insieme per collaborare”, 20.11.16. La manifestazione ha ricevuto la medaglia del Presidente della Repubblica.

Inoltre, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate dal CNMR attraverso il Corso rivolto ai giornalisti “Comunicare le malattie rare” organizzato dalla Federazione Stampa Italiana e Ufficio Stampa ISS, 21 giugno 2016, dedicato a Francesco Marabotto.

Il CNMR ha partecipato agli Incontri di salute per i ricercatori, in collaborazione con la Presidenza dell’ISS “La nostra ricerca per la salute della donna” (ISS, 22.04.16) con la relazione “Acido folico per la prevenzione dei difetti congeniti”.

Con riferimento alla sorveglianza epidemiologica delle malformazioni congenite il CNMR ha proseguito e aggiornato le attività connesse al lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016 con il lavoro “Statistiche da fonti amministrative organizzate Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC)”.

#### *Prevenzione secondaria di malattie rare*

Con riferimento allo Screening Neonatale esteso il CNMR ha collaborato alla definizione degli atti normativi emanati nel 2016, in particolare Legge n. 167, 19 agosto 2016 e DM del 13 ottobre 2016. Viene definito il Coordinatore nel Direttore Generale dell’ISS. Nel Gruppo di Coordinamento Nazionale, le cui funzioni sono definite dagli atti normativi sopra riportati, è presente il Direttore del CNMR.

In collaborazione con PRE Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali il CNMR ha lavorato alla messa a punto della seconda edizione del Corso FAD “Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)”. Anche le attività di sorveglianza epidemiologica dello screening neonatale, svolte dal CNMR, sono incluse nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016 con il lavoro “Monitoraggio e controllo dei programmi di screening neonatale esteso di malattie rare: PKU e patologie incluse nei programmi di screening neonatale esteso e facoltativo”.

#### *Linee guida*

Nel corso del 2016, il CNMR ha svolto una intensa attività internazionale nell’ambito delle linee guida per le malattie rare. In particolare è stato realizzato l’ultimo anno dell’attività di coordinamento del progetto “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.

Tra le attività svolte nell'ambito del progetto RARE-Bestpractices il CNMR ha organizzato la RARE-Bestpractices Conference tenutasi a Roma il 24 novembre 2016.

Il personale del CNMR nel 2016 ha partecipato in qualità di relatore sul tema delle linee guida a diverse conferenze, workshop e corsi internazionali tra cui: EURORDIS Membership Meeting tenutosi ad Edinburgo il 26 maggio 2016, il RARE-Bestpractices workshop tenutosi presso il "French National Institute of Health and Medical Research" a Parigi il 25 ottobre 2016 e i corsi internazionali organizzati dall'associazione per la ricerca sull'efficacia dell'assistenza sanitaria, Centro Cochrane Italiano, il "Course for health care guidelines developers on treatment of rare diseases", tenutosi presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, 10-12.02.16, e il "Course for health care guidelines developers on diagnosis of rare diseases", tenutosi all'università di Modena e Reggio Emilia, 6-7.06.16.

#### *Registro Nazionale Malattie Rare*

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle malattie rare su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale sia a livello nazionale, sia a livello regionale.

#### *Valutazione della Qualità dei Registri di patologia*

Obiettivo di questo lavoro è la stesura documenti, manuali, raccomandazione e procedure per la valutazione della qualità dei registri di patologia. Per il raggiungimento dell'obiettivo, è stato creato un gruppo di lavoro internazionale composto da esperti nel disegno e implementazione di registri di patologia, includendo anche una rappresentanza dell'Associazione dei pazienti. Durante 2016, il gruppo di esperti ha elaborato una Check-List for Quality Assessment of Rare Diseases Registry che è stato presentato all'Workshop: EndoERN Registries & ICT Workshop 15th December 2016 Glasgow.

#### *Accordo di Collaborazione tra ISS e Assessorato regionale della Salute Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia, relativo al progetto: Rafforzamento e integrazione del Registro Malattie Rare e della Sorveglianza Delle Malformazioni.*

Durante l'anno 2016 è stata elaborata la Relazione tecnica scientifica sullo stato di avanzamento e il rendiconto dei primi 12 mesi di attività di questo progetto.

#### *Studio di fattibilità e supporto all'implementazione dei registri di patologia rara nell'Area Mediterranea*

Il 23.10.16, in collaborazione con l'URE dell'ISS, è stata realizzata una "Study Visit" presso l'Istituto di Sanità Pubblica Albanese (IPH). L'incontro è stato svolto nell'ambito del KEP Project (Ref. No. 1206.007-15) "Development of a training program on Management of Disaster Prevention, Preparedness and Rapid Response", coordinato dall'URE.

All'incontro, al quale hanno partecipato Direttore Generale dell'IPH albanese, sono state presentate le attività del CNMR. I partner albanesi hanno espresso un interesse particolare sul tema dei registri di patologia. Sono state raccolte tutte le informazioni necessarie per l'impostazione di uno studio di fattibilità e dell'implementazione di un registro di malattie rare in Albania.

#### *Attività di expertise*

- Partecipazione alle riunioni tecniche del Progetto CCM "Creazione e sviluppo del Network Italiano a supporto del progetto BRIDGE- Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità nelle attività europee nel campo della Health Information",

coordinato dal Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell’Invecchiamento dell’ISS.

- Partecipazioni alle riunioni tecniche della Consensus Conference la Presa in Carico delle Malattie Rare e Ultrarare ad Accumulo Lisosomiale, coordinato dal SDA Bocconi School of Management.

#### *RD-Connect*

RD-Connect ([www.rd-connect.eu](http://www.rd-connect.eu)) è un progetto di 6 anni coordinato dall’Università di Newcastle e finanziato nell’ambito del VII Programma Quadro come parte dell’impegno dell’UE verso l’*International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC).

Obiettivo di RD-Connect è creare una infrastruttura globale per mettere in relazione dati di malattie rare provenienti da diversi progetti di ricerca in una unica risorsa centrale a cui possano accedere ricercatori attivi in diverse parti del mondo.

Al suo quarto anno di attività, il progetto RD-Connect, il cui meeting annuale si è tenuto a Barcellona (9-11.03.16) ha raggiunto i seguenti obiettivi:

- aggiornamento e popolamento del catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare; il catalogo online di RD-Connect, è attualmente popolato da diversi registri (N=170) con il numero dei casi registrati disponibile per la comunità dei ricercatori. Inoltre è stata fatta una mappatura dei registri in linea con le Reti di riferimento Europee per le malattie rare;
  - ontologie per la standardizzazione della descrizione fenotipica nei registri;
  - linked data;
  - identificativi unici per i pazienti;
  - *Application Program Interface* (API) comuni, glossario di termini rilevanti;
  - Procedure Operative Standard (SOP) per la raccolta, l’archiviazione, il recupero e la qualità dei dati dei registri e per rendere i dati interoperabili alla fonte.
- Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2016, sono stati organizzati i seguenti eventi e partecipato con poster e presentazioni ai seguenti congressi, workshops e corsi:
- RD-Connect Annual Meeting (Barcellona, 9-11.03.16): sono stati co-organizzati i workshop;
  - “Including biobanks and registries in the RD-Connect platform”: (i) How registries can participate in the RD-Connect Platform (ii) Registries in the ID-Card;
  - “Linked data Integrating data from registries and biobanks”: (i) Interoperability Demo Scenario “RD-Connect Demonstrator”;
  - European Human Genetics Conference (ESHG 2015, Barcellona, 21-24.05.16) è stato presentato il poster “RD-Connect workshop for patient registries in Rome: “A Bring Your Own Data for beginners on data linkage and ontologies”;
  - Next generation registries: going FAIR, going Gold, Roma, ISS; Roma, 27-29.07.16, co-organizzato dal CNMR, RD-Connect, Università di Leiden e ELIXIR-NL;
  - 4th International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries, organizzato dal CNMR in collaborazione con ufficio relazioni esterne (ISS, Roma, 26-28.09.16);
  - RD-Connect Bring Your Own Data workshop: to link rare disease registries, co-organizzato dal CNMR, RD-Connect ed ELIXIR-NL (ISS, Roma, 29-30.09.16);
  - Semantic Web Application and Tools 4 Life Science, SWAT4LS, 9th International SWAT4LS abstract accettato come comunicazione orale: Registries of domain-relevant semantic reference models help bootstrap interoperability in domains with fragmented data resources;
  - Cancer Institute: “Antoni van Leeuwenhoek” hospital, Amsterdam, 5-8.12.16;

- Semantic Web Application and Tools 4 Life Science, SWAT4LS, 9th International SWAT4L è stato presentato il poster e fatta una comunicazione orale: “The organisation of Bring Your Own Data (BYOD) workshops to make life science data linkable at the source;
- Cancer Institute: “Antoni van Leeuwenhoek” Hospital Amsterdam, Amsterdam, 5-8.12.16.

*Realizzazione di studi Patient-Reported Outcomes (PROs).*

Gli studi PROs sono studi orientati a quantificare outcome riferiti dal paziente: stima della Qualità di vita delle persone con malattie rare; stima dei costi socio-economici connessi alla malattia rara riferiti dal paziente; soddisfazione al trattamento dal punto di vista dei pazienti.

Attività:

- realizzazione di studi PROs nell’ambito del progetto europeo BURQOL (Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe, finanziato dalla DG Sanco della Commissione Europea;
- partecipazione alla Task Force “Outcome Measures for Rare Diseases Task Force (PCOMs)” di IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium). IRDiRC è nato ad aprile 2011 da un’iniziativa della Commissione Europea e dell’US National Institute of Health per sostenere la collaborazione internazionale per la ricerca sulle malattie rare. IRDiRC riunisce ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca sulle malattie rare con lo scopo di conseguire due obiettivi principali: rendere disponibili 200 nuove terapie per le malattie rare e sviluppare strumenti diagnostici per la maggior parte delle malattie rare entro la fine del 2020. Per il raggiungimento degli obiettivi sono state create 5 Task Force: Patient Relevant/Reported Outcome Measures; Small Population Clinical Trial; Matchmaker Exchange; Machine Readable Consent; Data Mining/Repurposing. Il CNMR è coinvolto attivamente nella Task Force “Patient Relevant/Reported Outcome Measures” (PCOM), nella realizzazione di documenti e raccomandazioni;
- stesura di un protocollo di studio sulla valutazione della Qualità della Vita correlata allo stato di salute dei pazienti affetti da sindrome del Cri di Chat e delle persone che li assistono, quantificando anche il carico sociale ed economico che la malattia comporta per le famiglie e per la società in Italia. Tale studio si realizzerà in collaborazione con CERGAS -Università Bocconi, Associazione Bambini Cri di Chat (associazione ABC), UOC Pediatria, Ospedale Sant’Andrea di Roma) e SOC Pediatria Ospedale Castelli, Verbania.

*RD-ACTION (Data and Policies for Rare Diseases)*

La Joint Action “Rare Disease Action” (RD-ACTION), co-finanziata dalla Commissione Europea (EU Health Programme, 1/6/2015-31/5/2018), rappresenta il nuovo organo di supporto della Commissione Europea e coinvolge non solo tutti gli Stati membri, ma anche Norvegia, Islanda, Georgia, Armenia e Australia.

I principali obiettivi di questa azione europea, che seguono idealmente i lavori già iniziati dall’EJA, sono: contribuire all’implementazione delle raccomandazioni della Commissione Europea in ambito di malattie rare; supportare lo sviluppo di Orphanete la sua sostenibilità e aiutare gli Stati membri a introdurre l’Orphacodenei propri sistemi sanitari, per garantire riconoscibilità alle malattie rare; consolidare le buone pratiche.

Il CNMR, nello specifico, è co-coordinatore del Workpackage2 dedicato alla dissemination e leader del Task 2.5 “Sustainable health systems for rare diseases”, che ha l’obiettivo di supportare le autorità nazionali nel condividere risorse e strategie per la sostenibilità dei sistemi sanitari, con particolare riferimento alle malattie rare.

Nel 2016, sono state realizzati:

- review di letteratura scientifica “Sustainable Health Systems for Rare Diseases”, con l’obiettivo di identificare i meccanismi che influenzano sostenibilità, equità e resilienza dei sistemi sanitari per le malattie rare;
- organizzazione del primo workshop del Task 2.5, con l’obiettivo di condividere i risultati della review, identificare le aree principali per la sostenibilità dei sistemi sanitari;
- identificazione e avvio attività di gruppi di lavoro specifici per aree tematiche (prevention, educational programs and training for professionals, patient empowerment, integrated care, financial sustainability, networks).

*Accordo di Collaborazione “ReMaRe Orientare e fare REte nelle MALattierARE”*

L’Accordo biennale firmato tra ISS (CNMR) e Federsanità ANCI a ottobre 2016, si prefigge di promuovere la conoscenza, la comunicazione e l’interazione dei soggetti e dei percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare, in un’ottica di integrazione di aspetti sanitari e sociali. Obiettivo dell’Accordo è realizzare un progetto (18 mesi) che metta a sistema quanto già attivo sul territorio italiano in tema di malattie rare e che fornisca strumenti di lavoro concreti per attivare modelli organizzativi in grado di dare risposte ai pazienti in tutte le Regioni, in linea con quanto definito all’interno del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, avvalendosi di finanziamenti esterni (da reperire tramite bando di sponsorizzazione entro marzo 2017).

Il progetto intende coinvolgere, in un’ottica sistemica, molteplici soggetti (referenti regionali per le malattie rare, società scientifiche, associazioni di pazienti e organizzazioni del terzo settore), in percorsi formativi destinati a personale di sportelli informativi di ASL e Comuni, pazienti con malattia rara e loro caregiver, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Inoltre, prevede anche il monitoraggio di sistemi complessi, con la sperimentazione e la valutazione dell’intero progetto in almeno 10 ASL. Risultato atteso dell’intero progetto è una maggiore conoscenza, che, tramite la formazione e l’uso di specifici strumenti, possa promuovere e migliorare la collaborazione tra diversi soggetti del sistema socio-sanitario, con un conseguente vantaggio in termini economici, di tempo e di benessere per tutti coloro che sono coinvolti.

*Formazione e informazione*

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell’ambito delle malattie rare, per professionisti dell’ambito sanitario, sociale ed educativo, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi, in ambito nazionale e internazionale. Tra le attività realizzate nel 2016, sono stati realizzati eventi formativi e divulgativi, trasversalmente a progetti e attività dei reparti del CNMR. L’informazione sulle malattie rare ha progressivamente assunto un ruolo centrale nei programmi e azioni di salute pubblica europei e nazionali, non ultimo nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che raccomanda “il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), promuovendone l’utilizzo da parte di tutti i portatori d’interesse”. In linea con tali considerazioni e in tale direzione si muove da anni l’impegno del CNMR, che offre quotidianamente a cittadini e professionisti informazioni aggiornate attraverso differenti strumenti, quali attività editoriali, social network, sito web del CNMR ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)) e Telefono Verde:

- Telefono Verde Malattie Rare (TVMR 800.89.69.49). È stato istituito nel 2008 per offrire contenuti e strumenti che promuovano conoscenze, buone pratiche e processi di empowerment riguardanti le malattie rare attraverso un supporto personalizzato fornito da un’équipe multidisciplinare con diverse competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali. Il servizio gratuito su tutto il territorio nazionale da telefoni fissi e cellulari è

attivo dal lunedì al venerdì (dalle ore 9:00 alle ore 13:00). Nel 2016, sono pervenute circa 2000 richieste di informazioni (su un totale di oltre 23.000 dal 10/3/2008 al 31/12/16).

Nel corso del 2016, l'èquipe del TMVR è stata impegnata nelle seguenti attività:

- elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
- elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari e altre attività istituzionali;
- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- implementazione della banca dati del "Servizio cerca contatti";
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr);
- aggiornamento delle informazioni sugli account Twitter (@TMVR\_CNMR) e Facebook (Telefono Verde Malattie Rare);
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni e associazioni di pazienti.

A partire dal 3 marzo 2016, in occasione della "Giornata Mondiale dei Difetti Congeniti", il TVMR ha avviato un servizio dedicato ai cittadini e in particolare alle giovani coppie che intendono avere un bambino di: informazione sulle corrette prassi di assunzione preconcezionale dell'acido folico per ridurre il rischio di malformazioni congenite; orientamento sulle altre principali tematiche della prevenzione primaria dei difetti congeniti.

Inoltre, il servizio flessibile alle necessità emergenti collegate in qualche modo allo specifico ambito delle malattie rare si mette costantemente in rete con i principali enti di riferimento interni ed esterni all'ISS per far fronte alle richieste dei cittadini, in particolare (es. nel 2016 per rilevare gli effetti teratogeni del virus Zyk).

Dal 2012 il TVMR è membro dello *European Network of Rare Diseases Helplines* (ENRDH), promosso da EURORDIS per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le helpline dei Paesi europei partecipanti.

Nei primi mesi del 2016, per rafforzare le collaborazioni fra servizi telefonici istituzionali, ottimizzare il flusso informativo e migliorare il supporto alle persone con malattia rara, ai professionisti e alla popolazione ingenerale, il TVMR ha promosso la costituzione della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazione sulle MALattieraRE (R.I.C.A.Ma.Re). L'iniziativa prevede una adesione volontaria. Nel 2016 hanno confermato la loro adesione: il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare Friuli Venezia Giulia, il Centro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, il Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie rare Lombardia, il Centro Ascolto Malattie Rare Toscana, il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare Campania, il Coordinamento Regionale Malattie Rare Sardegna, il Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia e lo Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare Sicilia. La Rete è nata dal bisogno di superare la frammentazione delle informazioni e di condividere conoscenze e competenze. Per perseguire i propri obiettivi, si pianificano momenti di incontro mensili, programmazione e discussione attraverso videoconferenze. Nel mese di novembre 2016, il TVMR ha organizzato a Roma anche un workshop operativo in aula con tutti partner presso l'ISS, per: a) definire e condividere gli strumenti per migliorare e

- uniformare l'informazione ai cittadini; b) ideare e condividere percorsi formativi e modelli operativi e qualitativi per operatori di servizi informativi, ASL/ASP e distretti.
- Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani. Il sito web e i sottositi in esso contenuti, fornisce informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi/centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.
  - Eventi. Sono stati organizzati eventi di informazione/sensibilizzazione, in particolare:
    - a) il convegno "La voce del paziente. Unitevi a noi per far sentire la voce delle malattie rare" (29.02.16, ISS) organizzato, in occasione della IX Giornata Mondiale delle Malattie Rare con UNIAMO Federazione italiana malattie rare; b) lo spettacolo teatrale "Rari per caso" (19.03.16, Auditorium dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma). Inoltre, nell'estate 2016 si è intrapresa l'organizzazione dell'evento "Rari, mai invisibili" in occasione della X Giornata delle malattie rare, previsto per il 20 febbraio 2017 presso Spazio Nove, Roma.

### *Reparto Test genetici*

#### *Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici*

L'attività del Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici svolta presso il Reparto è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute. Dal 2009 tale attività è stata riconosciuta come "servizio reso a terzi" (*Gazzetta Ufficiale* n.199 del 28 agosto 2009 serie generale, con modifica del 9 aprile 2015 *Gazzetta Ufficiale Serie generale* n. 82; la partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati. Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici. Nell'arco del 2016, si è svolto il XII turno di CEQ. Nel 2016 hanno partecipato e inviato i dati 110 laboratori di cui 5 nuovi, i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 76 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 77 laboratori agli schemi di citogenetica. Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:

- *gennaio-marzo 2016*: Invio dei risultati del CEQ 2015 ai laboratori; preparazione ed elaborazione dati CEQ 2015 per il Convegno tenutosi presso l'ISS il 15.04.16; revisione dei criteri di valutazione, dei criteri di esclusione e del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ.
- *aprile-giugno 2016*: registrazione laboratori partecipanti al XII turno di Controllo Esterno di Qualità dei test genetici.
- *maggio-dicembre 2016*: aggiornamento e integrazione dati della piattaforma informatica per la gestione sia delle registrazioni on-line al CEQ che dei dati inseriti dai laboratori per la valutazione. Ciò al fine di limitare sempre più l'uso di carta e velocizzare i tempi di gestione ed elaborazione dei dati.
- *giugno 2016*: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 392 aliquote di DNA genomico, controllate e validate, a 76 laboratori.
- *luglio-settembre 2016*: chiusura scaglionata degli schemi con controllo dei dati prima dell'apertura delle valutazioni
- *ottobre-dicembre 2016*: valutazione da parte di cinque 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, secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR con riunioni di valutazione in sede.

- *novembre-dicembre 2016*: riunioni di valutazione ed elaborazione dei risultati del XII turno di Controllo Esterno di Qualità da inviare ai laboratori.

#### *Controllo Esterno di Qualità del test del sudore*

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ (*Gazzetta Ufficiale Serie generale* n. 82, 9 aprile 2015), è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati. Nel corso del 2016 al CEQ test del sudore hanno partecipato 15 laboratori pubblici afferenti ad altrettanti Centri di Riferimento per la fibrosi cistica in Italia. I risultati relativi all'anno precedente sono stati oggetto di una pubblicazione al momento al referaggio su *Annali dell'ISS* (ID submission: 530). Inoltre, i principali risultati e le criticità del progetto sono state discusse con tutti i partecipanti nel corso di incontri *ad hoc* in occasione del XII Meeting della Società Italiana Fibrosi Cistica (Milano, 2016) e del Convegno annuale sui Controlli esterni di qualità organizzato presso l'ISS (aprile, 2016).

#### *Controllo Esterno di Qualità in genetica molecolare oncologica*

Per l'attività del Controllo Esterno di Qualità in genetica molecolare oncologica, nel 2015, è stato concluso il programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell'ovaio e sindrome di Lynch.

Nell'aprile 2015, è stato ufficializzato il programma in genetica molecolare oncologica essendo stato inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS con la tariffa 42.3 (*Gazzetta Ufficiale Serie generale* n. 82, 9 aprile 2015). Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno 2016:

- *gennaio 2016*: chiusura degli schemi per l'inserimento dei dati da parte dei laboratori.
- *febbraio 2016*: Apertura delle valutazioni dei risultati.
- *marzo 2016*: valutazione dei risultati in call conference.
- *aprile 2016*: presentazione dei dati preliminari al Convegno test genetici del 15.04.16.
- *aprile-Giugno*: discussione ed elaborazione delle 46 schede da inviare ai laboratori partecipanti al CEQ con i risultati del CEQ e 46 schede con i risultati degli esercizi svolti dai laboratori.
- *luglio 2016*: Invio dei risultati ai laboratori partecipanti.
- *ottobre 2016*: Riunioni in call conference per discutere l'avvio del secondo turno e per la nomina di un nuovo valutatore.
- *novembre-dicembre 2015*: Avvio delle iscrizioni per il secondo turno di CEQ in genetica molecolare oncologica e avvio del CEQ.

#### *Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS)*

Il CNMR collabora con il *Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS)* da anni, sia al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di CEQ in citogenetica, che svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue ([www.ceqas.org](http://www.ceqas.org)).

#### *Network GENISAP*

Partecipa all'attività del Network GENISAP per il progetto CCM 2014 Azione Centrale Definizione e promozione di programmi per il sostegno all'attuazione del Piano di Intesa del 13/03/13 recante Linee di indirizzo su "La genomica in sanità pubblica". In particolare il contributo è finalizzato all'implementazione dei seguenti obiettivi:



Obiettivo Specifico 1 “Definire un sistema di criteri di qualità per la standardizzazione di requisiti di qualificazione per la rete di laboratori di riferimento che erogano test genetici (Azione 2.4 del piano d’Intesa)”.

Obiettivo Specifico 3 “Identificare strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata di test genetici (Azione 3.2 del piano d’Intesa) con l’obiettivo di definire le metodologie di riferimento per la valutazione dei test.

Nel gennaio 2016 sono stati redatti i documenti finali del progetto.

#### *Eventi formativi*

Convegno annuale sui controlli esterni di qualità “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.

#### *Attività di formazione*

- *maggio 2016*: Docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ di Fibrosi Cistica, con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ nel corso di formazione: Geni e Test genetici: dal laboratorio alle applicazioni cliniche II modulo: malattie correlate al gene CFTR. Approcci diagnostici nella fibrosi cistica (12-13 maggio 2016) Organizzato da Scuola medica ospedaliera di Roma.
- *giugno 2016*: Docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ, con riferimento all’utilità nella pratica clinica nel corso di formazione: Geni e Test genetici: dal laboratorio alle applicazioni cliniche IV modulo: Affidabilità analitica, validità e utilità clinica nei test genetici di vecchia e nuova generazione. Il calcolo del rischio e la gestione del paziente. Indicatori, CQI e VEQ (23-24 giugno 2016) Organizzato da Scuola medica ospedaliera di Roma.

#### *Partecipazione a corsi e convegni*

- XII Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, Milano, 6-7.05.16.
- Convegno “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.
- Convegno “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.

## **Descrizione dei Reparti**

### **Reparto Farmaci orfani**

La missione del Reparto 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, a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell’EMA e rimborsati dall’SSN.

Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i trials clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare end points clinici di efficacia. Inoltre, il Registro mira a monitorare l’appropriatezza d’uso dei farmaci

orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.

- *TEDDY* (Task Force for the Development of Drug in the Young) è un Network di eccellenza finanziato dalla Commissione Europea, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il Centro Nazionale è leader del Workpage "Rare Diseases and orphan drugs".
- *Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani* fornisce informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi/centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

## **Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici**

Il Reparto 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 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, 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).

Nel 2009 la suddetta attività di controllo dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi a pagamento (DPR del 23/7/2009 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n. 199 del 28/8/2009) e la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

## ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI

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 maggio 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. 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. L'ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi né alle valvole cardiache.
- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- 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 (ON 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e piercing).

### Resoconto attività 2016

Nel periodo gennaio-dicembre 2016 sono pervenute 774 richieste (attività tariffata) di certificazione CE ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e s.m.i. presentate dai fabbricanti di dispositivi medici. Sono stati inoltre avviati i contatti per la certificazione CE di tre nuovi fabbricanti di dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

L'attività di valutazione delle richieste di cui sopra è consistita nell'esame della documentazione tecnica di prodotto, nello svolgimento di prove su prodotti, nell'effettuazione di verifiche ispettive presso fabbricanti di dispositivi medici e nel rilascio delle relative Certificazioni CE e/o emissione dei relativi pareri.

A seguito delle attività valutative di cui sopra l'Organismo ha provveduto all'emissione di 507 certificazioni CE (attività tariffata) e 145 approvazioni (attività tariffata) di modifiche a documentazione tecnica e/o al Sistema di Gestione della qualità dei fabbricanti di dispositivi medici.

Inoltre, ha svolto 131 verifiche ispettive (attività tariffata) presso fabbricanti di dispositivi medici, ognuna delle quali ha impegnato in media due ispettori per due giorni. L'attività di verifica ispettiva è stata svolta sia ai fini del rilascio di nuove certificazioni CE che ai fini del mantenimento delle certificazioni CE dei sistemi di gestione della qualità dei fabbricanti che hanno ottenuto la certificazione CE presso questo Organismo.

L'elevato numero di valutazioni effettuate e di certificazioni/pareri emessi ha comportato un notevole impegno da parte sia del personale contingentato nell'Organismo che del personale afferente ad altri Centri e/o Dipartimenti dell'ISS che collaborano nelle attività di Certificazione CE di dispositivi medici.

Le attività di cui sopra infatti prevedono, come stabilito dal Sistema di Gestione della Qualità in vigore, la registrazione di ogni fase del processo certificativo (accettazione richieste, valutazione della fattibilità dell'iter di certificazione CE, predisposizione degli incarichi di valutazione/ispezione, formalizzazione dei pareri di valutatori e/o ispettori, comunicazioni dell'esito dei processi valutativi alle aziende, acquisizione del parere del "Final Reviewer" e del Comitato di Certificazione, emissione di certificazioni CE e/o di pareri ecc.).

In particolare in merito al Sistema di Gestione della qualità si sottolinea che a seguito della verifica ispettiva di mantenimento della designazione dell'ON 0373, effettuata dal Ministero della Salute nei giorni 2-6 novembre 2015, è stata avviata nel 2015 e conclusa nel 2016 una completa revisione del Sistema di Gestione della qualità implementato per la gestione delle attività di certificazione CE, e ciò anche a seguito della necessità, individuata dall'ISS, di procedere ad una unificazione delle suddette attività svolte dalle Sezioni dell'ON 0373 precedentemente afferenti all'ONDICO e ai Dipartimenti TES e MIPI dell'ISS.

A tale scopo con Decreto n. 274/15 del 19 novembre 2015 della Direzione Generale, è stato istituito un Gruppo Tecnico (GT) con il compito di provvedere, entro il 7 marzo 2016, agli adempimenti necessari alla progettazione di un Sistema di Qualità Unificato per la gestione delle Certificazioni CE dei DM e degli IVD di competenza dell'ON 0373.

L'attività del suddetto GT, ha portato alla risoluzione delle NC e osservazioni riscontrate dal Ministero della Salute nel corso della verifica ispettiva dei giorni 2-6 novembre 2015, nonché alla proposta di un nuovo modello organizzativo dell'ON 0373 e alla conseguente predisposizione di tutta la documentazione richiesta da:

- "Regolamento di esecuzione (UE) n. 920/2013 della Commissione del 24 settembre 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" del 25/9/2013
- "Raccomandazione della Commissione del 24 settembre 2013 relativa alle verifiche e alle valutazioni effettuate dagli organismi notificati nel settore dei dispositivi medici" del 25/9/2013

inviata al Ministero della Salute in data 25/1/2016 ai fini del rinnovo della designazione dell'ON 0373.

Il nuovo sistema di qualità implementato consta in totale di:

- 1 manuale di gestione della qualità
- 52 procedure gestionali (PGS)
- 11 istruzioni operative (IST)
- 10 documenti (DOC)
- 179 moduli (MOD) per la registrazione delle attività.

Il nuovo Sistema di Gestione della Qualità implementato per l'ON 0373, è stato verificato dal Ministero della Salute, Autorità Competente per i dispositivi medici, e dal *Join Assessment Team* (JAT), costituito da due rappresentanti della Commissione europea e da due rappresentanti

di altre Autorità competenti (tedesca e inglese), durante la verifica ispettiva svoltasi nei giorni 7-11 marzo 2016.

Le attività di follow-up inerenti alla verifica ispettiva di cui sopra hanno fortemente impegnato il personale che oltre alla gestione delle attività ordinarie è stato coinvolto nel processo di revisione del sistema di gestione della qualità, partecipando anche ai seguenti incontri con il Ministero della Salute:

- 25 maggio
- 22 settembre
- 5 ottobre
- 6 ottobre
- 24 ottobre
- 13 dicembre.

Nel corso del 2016 ha anche provveduto allo svolgimento di numerosi corsi di aggiornamento per il personale interno (valutatori, ispettori, personale di segreteria) coinvolto nell'attività di certificazione CE di dispositivi medici e di dispositivi medico diagnostici *in vitro*.

Si è inoltre provveduto ad avviare il reclutamento e la relativa formazione di 15 nuove unità di personale da avviare alla qualifica di *ispettore di sistemi di qualità*. Il percorso formativo individuato ha previsto corsi residenziali gestiti sia da enti esterni che da docenti interni.

Il personale ha inoltre partecipato, in qualità di docente/relatore, a corsi, convegni e seminari organizzati dalle Università e da Società Scientifiche, e a commissioni tecniche.

## CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intra-regionale 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 ed efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l’esercizio dell’attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle Regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell’Unione Europea;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle Regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

## Resoconto attività 2016

Nell’ambito delle funzioni del CNS, si descrivono di seguito le attività che hanno caratterizzato il 2016, per settore di afferenza.

### *Settore qualità e sistemi ispettivi*

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell’Accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010. La sorveglianza delle procedure di accreditamento, condotta in collaborazione con le Strutture Regionali di Coordinamento (SRC), inizialmente concentrata sul rispetto delle scadenze temporali previste (31.12.2014, prorogata successivamente al 30 giugno 2015 con il DL.vo 192/2014), ha permesso di rilevare l’elevata eterogeneità procedurale dei percorsi di verifica regionali.

Alla luce delle esperienze maturate a livello regionale con l’applicazione dell’ACSR del 16 dicembre 2010 e in considerazione delle criticità e dei punti di debolezza emersi, nel corso del 2016 il CNS è stato impegnato in un percorso finalizzato alla manutenzione evolutiva dell’Accordo stesso, con l’intento di meglio conformare alcuni aspetti alle esigenze regolatorie europee e addivenire ad un più adeguato e oggettivo livello di omogeneità fra Regioni.

La revisione del suddetto Accordo ha riguardato in particolare tre ambiti:

- a) Procedure regionali di applicazione dell’Accordo e relativi sistemi di verifica (Allegato B dell’ACSR del 16 dicembre 2010): in questo ambito, anche in riferimento alla garanzia di uniforme erogazione dei LEA associati alle attività trasfusionali (come puntualmente definiti dall’art. 5 della Legge 21 ottobre 2005, n. 219), nel corso degli anni sono state rilevate significative disomogeneità fra Regioni per vari aspetti: i) modalità organizzative; ii) tempistiche di avvio dei processi di accreditamento istituzionale delle attività (ritardo, anche notevole, in varie Regioni); iii) composizione dei team di verifica; iv) criteri di valutazione utilizzati; v) livello di terzietà delle valutazioni (certamente migliorabile). La revisione del CNS ha avuto come obiettivo lo sviluppo e la messa a punto di alcuni strumenti di omogeneizzazione delle procedure di verifica dei Servizi Trasfusionali (ST)

e delle Unità di Raccolta (UdR), a partire da esperienze europee provate e condivise nelle sedi internazionali. Tra questi strumenti, il principale consiste in un documento di sintesi, denominato Relazione tecnica del ST/UdR finalizzato ad uniformare la raccolta di tutte le informazioni preliminari delle strutture da verificare, utili alla pianificazione delle visite stesse. Al fine di mettere a punto questo strumento, il CNS ha ritenuto opportuno testare l'adeguatezza del format elaborato, in termini di chiarezza ai fini della sua compilazione, presso un campione di ST e di UdR rappresentativi di diverse realtà e con differente complessità organizzativa. Le osservazioni ricevute dalle Strutture coinvolte sono state raccolte e analizzate al fine di ricavare spunti utili per una revisione migliorativa del format delle Relazioni sopra citate.

- b) Requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi (Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010): l'evoluzione normativa nazionale (con particolare riferimento al DM 2 novembre 2015) e internazionale, che hanno interessato il settore in questi ultimi anni, nonché gli esiti delle visite di parte seconda effettuate dalle Aziende di produzione dei plasmaderivati e di quelle di parte terza effettuate dalle commissioni regionali per l'autorizzazione e l'accreditamento delle strutture trasfusionali, hanno evidenziato la necessità di aggiornare i requisiti autorizzativi applicabili per i ST e le UdR, anche al fine di ottenere una migliore armonizzazione rispetto alla normativa europea e maggiore chiarezza e omogeneità applicativa. La revisione critica dell'Allegato A del suddetto Accordo è stata operata a fronte di una analisi approfondita della nuova normativa applicabile e delle aree di criticità emerse dalle visite condotte presso le strutture trasfusionali.
- c) Gestione dell'elenco nazionale degli VSTI (Valutatori per il Sistema Trasfusionale Italiano): la composizione dell'elenco si è dovuta confrontare con una significativa difformità fra Regioni nella selezione dei soggetti da formare ai fini della prevista qualificazione tecnica, la cui rispondenza ai criteri di ammissione, condivisi e sanciti nell'Accordo, in non pochi casi si è rivelata inadeguata. Nell'ambito delle verifiche di mantenimento delle competenze previste dal DM 26 maggio 2011, è stata rilevata una sensibile, a volte marcata, disomogeneità di preparazione di base dei singoli valutatori, in tema di tecniche di conduzione delle visite di verifica e/o in materia trasfusionale. Il CNS, nell'ambito della revisione dell'Allegato B del suddetto Accordo, ha definito una serie di criteri in merito alle procedure di verifica del mantenimento delle competenze degli VSTI, finalizzati a rendere sempre più oggettivi e documentabili i livelli di formazione/qualificazione mantenuti dagli ispettori.

L'ACSR e l'entrata in vigore di nuova normativa trasfusionale hanno generato dubbi interpretativi presso SRC, professionisti, Associazioni di volontariato. Alle varie richieste di chiarimento pervenute, il CNS ha fornito risposte formali, motivate e armonizzate. Per agevolare la possibilità di presentazione dei quesiti e di accesso alle risposte pertinenti al DM 2 novembre 2015, il CNS ha anche realizzato la sezione *Frequently Asked Questions* (FAQ) sul proprio sito.

Nel primo quadrimestre dell'anno, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla manutenzione dell'elenco nazionale degli VSTI, istituito con il Decreto del Ministero della Salute 26 maggio 2011 in applicazione dell'articolo 2, comma 1-sexies, lettera a), del DL 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in Legge 26 febbraio 2011, n. 10. In particolare, il CNS ha offerto opportunità di recupero agli VSTI che non avevano partecipato alle sessioni dei previsti eventi di verifica del mantenimento delle competenze organizzati alla fine del 2015. In seguito, con riferimento alla normativa sopra citata, il CNS ha effettuato una valutazione complessiva della posizione di ciascun VSTI, sia riguardo agli esiti della verifica delle competenze svoltesi



contestualmente agli eventi di aggiornamento organizzati dal CNS nel 2015, sia in relazione alla verifica del numero di visite effettuate rispetto a quanto previsto nell'Allegato B dell'ACSR del 16 dicembre 2010. A fronte di tali elementi, attraverso il Decreto del Direttore CNS Prot. n. 909 del 18.4.2016, è stato pubblicato l'aggiornamento dell'"Elenco nazionale dei Valutatori del sistema trasfusionale italiano", cui le Regioni possono attualmente attingere per la costituzione dei team di verifica per l'autorizzazione/accreditamento istituzionale delle rispettive strutture trasfusionali.

Al fine di garantire la tracciabilità e l'aggiornamento costante delle informazioni inerenti ad ogni VSTI inserito nel suddetto elenco, il CNS ha avviato negli ultimi mesi del 2016 le attività di progettazione di un apposito data-base, nel quale confluiranno i dati che il CNS ha raccolto sino ad ora e raccoglierà nei prossimi anni.

Nel 2016 è proseguita l'attività della *Community web-based*, operativa su piattaforma NSIS con la finalità di fornire uno spazio di discussione e di consultazione agli VSTI attivi nelle visite di verifica regionali (Progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti"). Il CNS, in qualità di moderatore, è intervenuto nelle discussioni del forum riguardo ai requisiti di cui agli ACSR del 16.12.2010 e del 25.07.2012, fornendo indicazioni basate su evidenze scientifico-normative ai quesiti posti. La manutenzione della Community ha richiesto l'aggiornamento dei riferimenti normativi di settore e delle utenze, in particolare a seguito della pubblicazione del nuovo elenco nazionale degli VSTI. È stata avanzata una proposta di sviluppo della Community a favore di una maggiore interattività tra utenti e CNS.

Nel corso del 2016, il CNS ha organizzato un evento di formazione in modalità e-learning, con lo scopo di supportare gli operatori della rete trasfusionale (ST, UdR, VSTI) nella corretta gestione del processo di confezionamento e trasporto del sangue e degli emocomponenti e nella applicazione delle metodologie e tecniche per la risk analysis, due temi che negli ultimi anni sono risultati essere particolarmente critici nell'ambito della gestione dei sistemi di gestione della qualità. Il corso è stato realizzato con l'ausilio di collaboratori con esperienza sia in ambito trasfusionale che di sistemi qualità. Il corso, fruibile su piattaforma Eduiss da settembre a dicembre, ha riscosso un largo interesse (449 iscritti).

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010, i Sistemi Gestionali Informatizzati (SGI) impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2016, il CNS ha proseguito le attività di confronto con le principali ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l'allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema. Inoltre, nel corso dell'anno, il CNS ha avviato una attività di analisi puntuale della normativa e delle linee guida disponibili ai fini della definizione delle regole per l'immissione in commercio dei sistemi gestionali informatici impiegati nei ST e nelle UdR. Tali regole saranno oggetto di uno specifico decreto la cui emissione è prevista dal DM 2 novembre 2015.

Nel 2016 è proseguito il supporto alle Regioni (es. il Lazio) in difficoltà a costituire autonomi team di verifica per l'effettuazione delle visite di verifica di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010. Il CNS ha fornito, in appoggio, propri Valutatori qualificati, iscritti al sopra citato Elenco nazionale.

Inoltre, nell'ultimo trimestre dell'anno, il CNS, su mandato del Ministero della Salute e di concerto con le Regioni, è stato coinvolto in varie visite di verifica associate a misure di controllo motivate dall'evenienza di incidenti trasfusionali gravi. Le visite, che hanno riguardato

diversi contesti territoriali, sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'articolo 5 del DL.vo 261/2007.

Per ciascuna visita di verifica, finalizzata alla autorizzazione e all'accreditamento o associata a misure di controllo, i Valutatori del CNS hanno redatto report finali, recanti le risultanze emerse, inviati alle Regioni interessate e/o al Ministero della Salute. Le non conformità rilevate, classificate secondo approccio europeo in relazione all'impatto sulla sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori, hanno fornito alle strutture visitate un riferimento per la pianificazione di interventi adeguati alla gravità delle deviazioni riscontrate. Nel 2016, il CNS ha proseguito il monitoraggio sugli esiti degli audit di parte seconda effettuati dalla Azienda Kedrion sulle strutture trasfusionali del territorio nazionale. A seguito della decadenza delle norme transitorie di cui al DM 12 aprile 2012, gli audit sono stati condotti secondo l'approccio delle *Good Manufacturing Practices* (GMP). I rapporti finali messi a disposizione dalla Azienda farmaceutica sono stati analizzati nei contenuti e sotto il profilo metodologico e confrontati con le risultanze dei paralleli percorsi di autorizzazione e accreditamento istituzionale di competenza regionale.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o *e-learning*, a numerose iniziative di formazione e informazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, Aziende Sanitarie, Società scientifiche e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Nell'ultimo trimestre dell'anno, è diventata operativa la seconda fase del progetto REQST "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 UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex art. 19 e 20 Legge 219/2005)". Il progetto, che vede come capofila la Regione Toscana in accordo con il CNS, è stato dedicato all'approfondimento del tema del "Trasporto delle unità di sangue/emocomponenti e relativi campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica". Nel mese di ottobre sono stati nominati i tre borsisti dedicati al progetto ed è stato costituito uno specifico gruppo di lavoro, coordinato dal CNS e partecipato dalle Regioni Toscana ed Emilia Romagna. Di seguito si è proceduto alla formazione teorico-pratica dei borsisti, alla definizione di un cronoprogramma per lo sviluppo dei lavori e alla raccolta di materiale bibliografico di riferimento sull'argomento allo studio.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità, sulla base della norma UNI EN ISO 9001:2015.

#### *Settore coordinamento Italian Cord Blood Network*

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e on-site. Le tematiche affrontate sono state oggetto di ulteriore approfondimento nell'ambito della consueta riunione tecnica annuale che si è svolta nel mese di settembre a Cagliari.

Nell'ambito della riunione sono state presentate le attuali linee di tendenza della comunità scientifica in tema di trapianto del sangue cordonale, che hanno imposto alla rete italiana una profonda riflessione sul tema della sostenibilità. La riduzione dell'attività di raccolta, riconducibile a problematiche di diverso tipo (carenze organizzative dei punti nascita, scarsa motivazione del personale ostetrico, riduzione del personale in sala parto, elevato turn-over, assoluta mancanza di coinvolgimento dei ginecologi, diffusione di pratiche di parto che prevedono un clampaggio ritardato o addirittura assenza di clampaggio (lotus birth) e raccolta

per la conservazione autologa) hanno imposto alla rete italiana di rivedere criticamente i propri modelli organizzativi, valutando l'opportunità di mantenere solo i punti nascita con indici di performance adeguati e di prevedere per queste strutture forme di incentivazione del personale ostetrico.

Alla luce dei dati nazionali e internazionali, che dimostrano una riduzione del numero di trapianti di sangue cordonale e una chiara preferenza delle unità cordonali ad elevata cellularità, è necessario introdurre nuove strategie di bancaggio che prevedano un'ulteriore aumento della soglia di cellularità e una migliore tipizzazione HLA; quest'ultima dovrebbe essere assimilata a quella applicata al donatore adulto.

Il CNS ha portato a termine un progetto di ricerca sull'analisi dei costi delle attività delle banche cordonali, producendo un rapporto istituzionale, dal quale emerge la necessità di ridurre il numero delle banche cordonali, nelle quali concentrare le attività di banking, secondo un modello di rete *hub and spoke*. Questo modello potrebbe favorire, nelle banche *spoke* lo sviluppo di programmi di raccolta delle unità cordonali mirati alle minoranze etniche e di programmi di impiego alternativo del sangue cordonale, riservando a poche banche *hub* lo svolgimento delle attività correlate alla crioconservazione delle unità cordonali con cellularità adeguata all'uso trapiantologico. Infatti le suddette attività risultano, anche dallo studio italiano, *cost-consuming* e possono risultare sostenibili solo attraverso il raggiungimento di economie di scala con la loro concentrazione in poche banche.

Il CNS e il CNT hanno avviato i lavori per la definizione dell'Accordo Stato-Regioni relativo al percorso ispettivo ai sensi degli articoli 6 e 7, del DL.vo 191/2007.

Il CNS e il CNT hanno finalizzato, dopo condivisione con le banche del network, le linee guida per la raccolta dedicata del sangue cordonale e le linee guida per la ricerca delle emoglobinopatie nel sangue cordonale. tali documenti rappresentano strumenti di armonizzazione e standardizzazione dei comportamenti a livello nazionale nei rispettivi ambiti di pertinenza.

Il CNS ha coordinato e sostenuto il programma degli esercizi VEQ per le banche del network con il supporto tecnico-scientifico della Banca Cordonale dell'Emilia Romagna.

Sono stati condotti da alcune banche cordonali con funzioni di capofila i seguenti studi clinici:

- Protocollo di produzione e impiego del Cord Blood Platelet Gel (CBPG) nel trattamento delle ulcere del piede diabetico;
- Protocollo di produzione e impiego clinico di siero collirio, coordinato dalla banca cordonale dell'Emilia-Romagna;
- Protocollo di produzione di eritrociti da unità cordonali donate a fini solidaristici impiegati per le trasfusioni in età neonatale, coordinato dalla Banca cordonale del Policlinico Gemelli di Roma, Unicatt;
- Ricostituzione midollare dopo trapianto con UBC-CD34 trattate con vescicole extracellulari derivate da cellule mesenchimali, coordinato dalla banca regionale Puglia;
- Studio genetico centralizzato finalizzato ad arricchire la composizione etnica del parco donatori della ITCBN, coordinato dalla banca di Pavia.

I protocolli sono stati messi a disposizione di tutte le banche del network italiano.

#### *Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il Centro Valutazione prodotti immunobiologici dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2016, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Anche per gli esercizi VEQ 2016 è stata registrata la partecipazione di tutti i laboratori di qualificazione

biologica dei servizi trasfusionali italiani, di molti laboratori esteri, alcuni laboratori clinici e un Laboratorio QC afferente a una Ditta produttrice di emoderivati. La performance complessiva è stata buona.

Lo Schema VEQ WNV RNA ha visto la partecipazione, con ottime performance, di tutti i laboratori dei servizi trasfusionali ubicati in aree a rischio per dimostrata circolazione del WNV.

Il CNS, in collaborazione con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, ha definito i provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del WNV. Nel corso della stagione estivo-autunnale 2016 sono state emanate numerose circolari di aggiornamento delle aree provinciali con subentrato rischio WNV, dove prontamente sono state introdotte le misure di prevenzione della trasmissione trasfusionale. A queste si sono aggiunte circolari con indicazioni relative a stati esteri con analogo rischio e rapid alert diretti alla Commissione europea e agli Stati membri.

A seguito della emanazione del DM 2 novembre 2015, “Disposizioni relative alla qualità e alla sicurezza del sangue e degli emocomponenti”, il CNS ha elaborato numerosi pareri tecnici sull’interpretazione di nuovi requisiti introdotti dal suddetto decreto. Ha inoltre avviato l’attività di monitoraggio del grado di applicazione dello stesso decreto relativamente agli adeguamenti sulla produzione degli emocomponenti (introduzione della leucodeplezione totale, sospensione definitiva della produzione di concentrati piastrinici da plasma ricco) e alle procedure per la sicurezza della trasfusione a letto del paziente.

Nell’ambito del miglioramento della compliance dei donatori di sangue alle procedure di selezione, basate sul questionario anamnestico pre-donazione, il CNS ha coordinato un gruppo di lavoro per la definizione di materiale informativo relativo ai comportamenti sessuali a rischio di trasmissione dell’HIV e di un questionario da utilizzare per l’intervista dei donatori rilevati positivi ai marcatori infettivi testati sulla donazione. Tali materiali hanno il duplice scopo, il primo di migliorare le conoscenze e la consapevolezza dei donatori rispetto all’infezione da HIV e il secondo di favorire l’identificazione dei fattori di rischio che hanno determinato l’infezione nel donatore.

In tema di qualità e sicurezza degli emocomponenti, il CNS ha istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare per l’aggiornamento degli ambiti di applicazione clinica appropriata degli emocomponenti topici, su mandato del già citato Decreto 2 novembre 2015. Il gruppo di lavoro ha svolto una riunione presso il CNS, nella quale è stato dato mandato al CNS stesso di elaborare una lista di indicazioni appropriate sulla base delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Le società scientifiche partecipanti al gruppo di lavoro si sono impegnate a somministrare un questionario ai propri soci, volto a rilevare il grado di utilizzo degli emocomponenti topici nella differenti branche della medicina e della chirurgia.

Tra i compiti attribuiti al Centro Nazionale Sangue dalla Legge n. 219/2005 è previsto quello di effettuare “studi e ricerche sulla qualità e sull’appropriatezza delle prestazioni trasfusionali”. Pertanto, in tale ambito, anche alla luce della pubblicazione della Risoluzione della WHO WHA 63.12 del 21/05/2010, recante “Availability, safety and quality of blood products” che incoraggia gli Stati membri a promuovere il *Patient Blood Management* (PBM), il CNS ha incoraggiato e sostenuto a livello nazionale l’attivazione del programma di PBM quale iniziativa volta a definire e implementare metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l’appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue. Questa strategia si propone di identificare il paziente a rischio di trasfusione e fornire un piano di gestione teso a ridurre o eliminare il bisogno di trasfusione allogenica, riducendo al contempo i rischi collegati, i costi di gestione e tutti i costi crescenti associati alla trasfusione stessa; pertanto non solo presenta forti implicazioni di qualità, sicurezza ed efficacia ma al contempo consente sostanziali risparmi in termini economici. Inoltre, poiché ai sensi all’articolo 25,

comma 5, del decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 è previsto che, sulla base di linee guida emanate a cura del Centro nazionale sangue, al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, vengano definiti e implementati, sul territorio nazionale, specifici programmi di PBM, il Centro nazionale sangue ha elaborato la Linea guida CNS 05 per il Programma PBM, approvata il 27 ottobre 2016 dalla Sezione trasfusionale del Comitato tecnico sanitario a cui, ai sensi del DPR 28 marzo 2013, n 44, sono state trasferite le funzioni della Consulta Tecnica Permanente per il Sistema Trasfusionale (art 13, Legge 219/2005).

Il CNS, nell'ambito delle attività di coordinamento del gruppo di lavoro istituito per l'analisi dei costi delle prestazioni di aferesi terapeutica e finalizzato alla proposta di una tariffa di rimborso delle stesse prestazioni nell'ambito del nomenclatore tariffario nazionale in corso di revisione, ha individuato le aziende sanitarie campione per la rilevazione dei costi; sono state definite le griglie e inviate alle rispettive aziende. Nel contempo il CNS ha messo a conoscenza il Ministero della Salute di questa attività, chiedendo l'inserimento di alcune prestazioni di aferesi terapeutica (lipido-aferesi, foto-aferesi, immuno-assorbimento, eritrocitoaferesi) nel nomenclatore tariffario, nelle more di formulare per queste prestazioni una proposta di tariffa.

Nel contesto degli impegni internazionali, il CNS ha preso parte, in qualità di co-leader e co-coordinatore con il CNT, a due *Joint Action* promosse dalla Commissione Europea. In particolare, in riferimento alla *EU Joint Action ARTHIQS Assisted Reproductive Technologies and Haematopoietic stem cells Improvements for Quality and Safety throughout Europe*, il CNT, il CNS e l'autorità competente della Croazia coordinano il pacchetto sulle cellule ematopoietiche. L'azione, che ha una durata di 36 mesi con inizio nel maggio 2014 e presta a terminarsi nel maggio 2017, nel suo complesso è coordinata dall'*Agence de la Biomédecine* francese e coinvolge 16 partner di altrettanti Paesi membri. Lo scopo principale dell'iniziativa è stata la realizzazione di una serie di linee guida nel settore del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e della procreazione medicalmente assistita (PMA). La *EU Joint Action VISTART Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation* (Grant Agreement No. 676969) è un'iniziativa europea co-finanziata dal programma dedicato alla salute dell'Unione Europea e coordinata dall'ISS ovvero dal CNS e dal CNT che, con una durata di 36 mesi e inizio nell'ottobre 2015, coinvolge 14 Stati membri dell'Unione Europea e 21 Organizzazioni nazionali. Si prefigge di supportare gli Stati membri dell'Unione Europea nel migliorare e implementare tutti i requisiti di qualità e sicurezza stabiliti dalle Direttive Europee nel corso degli anni, nei settori sangue, componenti del sangue, tessuti e cellule riproduttive. Per questo, i Paesi aderenti lavorano insieme per facilitare un'armonizzazione dei sistemi di ispezione, autorizzazione e vigilanza, rafforzando al contempo la collaborazione e la fiducia tra i rispettivi programmi nazionali. Oltre a coordinare il progetto, il CNS è il leader di un work-package (WP7) specifico su "Training of blood, tissue, cells and Assisted Reproduction Technologies (ART) inspectors with sharing of expertise across Member States", il cui obiettivo principale è stata la progettazione e lo sviluppo di un corso di formazione per la qualificazione degli ispettori in ambito europeo sulle *Substances of Human Origin* (SoHO) basato su specifiche linee guida di valenza europea per l'organizzazione dei sistemi ispettivi.

#### *Settore emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2015, raccolti a livello nazionale secondo lo standard informativo SISTRA (Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali) entro marzo 2016, sono stati elaborati, presentati e discussi in appositi incontri organizzati 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 "Serious Adverse Reactions and Events"

(SARE) della Commissione Europea, nella survey dell'EDQM del Consiglio d'Europa. Sono stati pubblicati, in italiano e inglese, i dati 2014 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 16/41) e sorveglianza epidemiologia dei donatori (Rapporti ISTISAN 16/40).

Nell'ambito dell'emovigilanza 2015, le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,8%) e le reazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (28,1%). Il 12,9% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 7.435, pari 1 ogni 2.428 donazioni, di cui il 14,2% severe. Le donazioni in aferesi si associano a reazioni avverse con maggiore frequenza rispetto alle donazioni di sangue intero; prevale la reazione vaso-vagale di tipo immediato (72,7%) ma solo nel 4,3% dei casi essa è severa.

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. 1.691 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 694 per HBV (40,6%), 252 per HCV (14,7%), 129 per HIV (7,5%) e 634 per *Treponema pallidum* (37,1%). 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.

Il CNS è partner del progetto internazionale "Notify", coordinato dal CNT, per la parte relativa al sangue e agli emocomponenti. Nell'ambito del progetto il CNS ha partecipato con suoi rappresentanti agli incontri di lavoro organizzati nel corso del 2016.

#### Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2016 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
  - 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 l'Università di Milano e la Società Scientifica SIMTI;
  - 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 IRCSS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico Milano;
  - Validazione di cellule eritroidi espanse *in vitro* da donatori con fenotipo raro.
  - Studio multicentrico "IPTAS II" (Italian Platelet Technology Assessment Study).
  - Progetto Rete Banche Cordoni Programmi VEQ inter-banche, sangue cordone ombelicale. In collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi.
- Progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:
  - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di Biologie cellulari e neuroscienze 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 di 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.

- Progetti gestionali:
  - Progetto Legge 21 ottobre 2005 n.219: supporto ai percorsi di qualità e regolatori e alle azioni di sistema con implicazioni di carattere economico-finanziario, correlati alle attività della rete trasfusionale italiana e ai relativi fondi di finanziamento;
  - Progetto Health Technology Assessment (HTA). In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;
  - Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione. In collaborazione con il Politecnico di Milano;
  - Convenzione tra la Rete Italiana Città Sane WHO e il CNS finalizzata alla realizzazione di iniziative e progetti sulle tematiche della salute della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO.
  - Progetto Legge 21 ottobre 2005 n.219: supporto ai percorsi di qualità, procedure e gestione per budget del Centro nazionale sangue.
  - Metodi e strumenti per la compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati.

Nel corso del 2016 sono state svolte le seguenti attività di formazione:

- Corsi e convegni:
  - Efficacy of platelet gel from cord blood: an overview of laboratory studies and clinical experiences;
  - L'uso appropriato dell'albumina nella pratica clinica: le raccomandazioni AISF-SIMTI nel paziente con cirrosi epatica. Con il contributo scientifico di: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI);
  - L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia;
  - Recenti acquisizioni su conservazione dei globuli rossi e outcome clinici Storage of red blood cells and clinical outcomes: new insights. Con il contributo scientifico di: Società Italiana di Emoreologia Clinica e Microcircolazione (SIECM); Società Italiana di Fisiologia (SIF); Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE); Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI);
  - Patient Blood Management: strategie in ostetricia e nel peri-operatorio Patient Blood Management: strategies in obstetrics and in the peri-operative period. Con il contributo scientifico di: Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO); SIMTI; Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI); Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT).
- Corsi di formazione:
  - Corso di aggiornamento sugli aspetti amministrativi e gestionali della rete trasfusionale. In collaborazione con: Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) e Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma);
  - 8th EuBIS Seminar and Training 'Good practice in blood components and medicinal products referring to GP and GMP' Quality management and inspection criteria for blood establishments and pharmaceutical products. In collaborazione con: European Blood Inspection System Academy;
  - Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione (Modulo e-learning). In collaborazione con: URE-ISS;
  - 3° Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA.

### *Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati, il Settore ha condotto le seguenti attività:

- Ha coordinato il Gruppo di Lavoro relativo al “Programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta e alla promozione del razionale e appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati, di cui all’art. 26, comma 2, del DL.vo n. 261/2007”. I risultati del lavoro concluso nell’anno, sono stati ampiamente condivisi con le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali e i livelli nazionali e regionali delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. Tutto ciò ha consentito al CNS di fornire al Ministero della Salute le indicazioni per l’emanazione del primo Programma nazionale plasma e plasmaderivati che fissa gli obiettivi strategici e gli indirizzi per conseguirli nel periodo 2016-2020 con particolare attenzione al tema dell’autosufficienza, della sostenibilità del Sistema, dell’efficienza produttiva e dell’appropriatezza nell’utilizzo clinico dei medicinali plasmaderivati. Il Programma nazionale quinquennale, di cui al DM 2 dicembre 2016, sarà declinato in obiettivi specifici per ciascuna Regione, secondo gli indicatori previsti, all’interno del Programma annuale nazionale per l’autosufficienza di cui all’art. 14 della Legge n. 219/2005.
- Nell’ambito della proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca’ Granda dell’Ospedale maggiore Policlinico di Milano relativa al “Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l’utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale”, il CNS ha proseguito l’attività di coordinamento dell’invio dei medicinali plasmaderivati a titolo gratuito consentendo, nel corso del 2016, l’esportazione di ulteriori 2.300 flaconi destinati ai progetti in corso in India.
- Ha partecipato alle fasi conclusive del progetto “Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati” finanziato dal Ministero della Salute con i fondi del Sistema Trasfusionale per l’anno 2012, di cui al DL.vo 208/2007, condotto dalla Regione Lombardia in nome e per conto di tutte le Regioni e coordinato dal CNS. I risultati del progetto sono stati presentati nel corso dell’incontro divulgativo che si è tenuto a Roma il 13/10/2016 alla presenza del Ministero della Salute, delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue aderenti al CIVIS.
- Ai fini dell’autosufficienza nazionale, ha promosso e supportato le attività delle nuove aggregazioni interregionali per la stipula delle convenzioni partecipando con un proprio rappresentante al Gruppo di Coordinamento del Raggruppamento Interregionale Plasma e Plasmaderivati (RIPP), avente la Regione Emilia Romagna come capofila, e all’Accordo Pla.Net, avente la Regione Toscana come capofila.
- Ai fini dell’esportazione dei medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale eccedenti il fabbisogno nazionale nell’ambito di accordi/programmi/progetti a fini umanitari, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministero della Salute 12 aprile 2012 recante “Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”.
- Ha svolto attività di supporto tecnico-scientifico all’aggiornamento e implementazione del quadro regolatorio relativo al sistema plasma e medicinali plasmaderivati con particolare riferimento all’emanato DM 2 dicembre 2016 recante “Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”.

Nell’ambito delle attività previste dalla Legge, con particolare riferimento al DM del 12 aprile 2012, il CNS ha rilasciato ad AIFA:



- pareri tecnico-scientifici sulle istanze di importazione del sangue umano e dei suoi prodotti per gli aspetti di competenza relativi alla valutazione dei rischi associati all’origine, qualità e sicurezza del plasma, ex artt. 5 e 5 bis del DM 12 aprile 2012 “Disposizioni per l’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”;
- pareri tecnico-scientifici inerenti alle informazioni relative alla materia prima plasma di cui al Modulo 3 del dossier dei medicinali da plasma nazionale nonché sulle variazioni di tipo II, ex DM 12 aprile 2012 “Modalità transitorie per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale”;
- pareri tecnico-scientifici *ad hoc* di tipo clinico e non clinico.

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 servizi trasfusionali, alla valutazione dello stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e alla gestione delle azioni correttive e preventive di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in collaborazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

#### *Settore sistemi informativi*

Il Settore, nell’ambito del coordinamento nazionale dei flussi informativi, ha svolto le attività di raccolta, analisi, valutazione, elaborazione, diffusione e pubblicazione dei dati del sistema trasfusionale. Lo strumento di rilievo strategico utilizzato a tal fine è il SISTRA, istituito dal DM 21 dicembre 2007, che offre una piattaforma on-line di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. Rappresenta anche lo strumento per la programmazione annuale della produzione di globuli rossi e del plasma da avviare all’industria farmaceutica di plasma-derivazione per la produzione di farmaci plasmaderivati da plasma nazionale, ed è basata sull’analisi delle informazioni trasmesse a SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali delle singole Regioni. L’analisi di queste variazioni consente di realizzare il piano per l’autosufficienza regionale e nazionale e di governare lo scambio compensativo interregionale.

Nell’ambito dei compiti istituzionali del CNS, sulla base di SISTRA, è stato predisposto il Programma nazionale per l’autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2016 (art. 14 della Legge 219 del 21 ottobre 2005), che conferma una consistente carenza di globuli rossi a carico di Sardegna e Lazio. Il fabbisogno compensativo delle Regioni carenti ammonta complessivamente a circa 70.000 unità. 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, hanno consentito, anche per l’anno 2016, la complessiva autosufficienza nazionale di globuli rossi. Le carenze previsionali risultano 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. L’analisi dei dati evidenzia la necessità dell’impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle 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 ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati e incisivi. Per quanto riguarda l’invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, 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 2011-2014, Rapporti

ISTISAN 16/7), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina 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 validati, relativi agli anni 2009-2014, sono stati presentati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. SISTRA è stato progressivamente ampliato con ulteriori sezioni ed è oggi in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione indispensabile alle industrie di plasmaderivazione per la lavorazione del plasma (*Plasma Master File*).

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2016 sono state richieste attraverso la bacheca 19.992 unità di globuli rossi, il 57% delle quali di gruppo ematico O Rh +. Solo tre Regioni: Toscana, Lazio e Sicilia hanno rendicontato le richieste evase attraverso la Bacheca (1.406 unità).

È stata utilizzata la nuova sezione dedicata alle maxi emergenze, in particolare nei due momenti di criticità relativi al disastro ferroviario verificatosi in Puglia (tra Andria e Corato) il 12 luglio che causò 23 morti e 50 feriti, e al terremoto di Amatrice con circa 300 vittime. L'esperienza è stata positiva in quanto quasi tutte le strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali avevano creato una scorta per le maxi emergenze. È stato messo in evidenza il fatto che le campagne alla donazione di sangue, effettuate in concomitanza di tali eventi non erano giustificate, e pertanto l'esigenza di un coordinamento con la protezione civile, con le associazioni di donatori volontari di sangue e con tutti i media. La programmazione della raccolta sangue è lo strumento imprescindibile per evitare spechi di questa preziosa e limitata risorsa.

Nel maggio del 2016 è stata prodotta la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2015 nei tempi di legge e trasmessa ai coordinatori regionali in attesa della definizione del testo unico per la mobilità sanitaria, pubblicato di recente. In particolare sono stati scambiati fra le Regioni 72.051 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.159.370 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2015 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2016, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ per i marcatori di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti.

Il sistema SISTRA-ITCBN ha permesso, anche nel 2016, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e dati di attività relativi alla raccolta, conservazione e distribuzione delle unità cordonali ad uso solidaristico, dedicato e autologo.

Il 18 ottobre è stato organizzato nell'aula Pocchiari dell'ISS il "III Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA".

#### *Settore comunicazione*

– Attività progettuali:

- Coordinamento di un progetto di comunicazione nazionale: "assemblea plenaria nazionale della comunicazione" cui hanno partecipato rappresentanti del Sistema sangue designati dalle principali Associazioni e federazioni di donatori di sangue e dalle Regioni. L'obiettivo principale del progetto, il cui organismo di direzione e coordinamento è stato il Centro nazionale sangue, è stato perseguire una maggiore coesione e un'integrazione delle dinamiche di comunicazione all'interno del Sistema sangue coniugando il pluralismo delle voci dei singoli attori. Il gruppo ha prodotto e

- presentato in data 11 maggio 2016 un documento di sintesi dell'attività svolta al Comitato Direttivo Centro Nazionale Sangue.
- Attività di verifica e analisi tecnica conclusiva delle attività realizzate dal Politecnico di Milano in relazione al Progetto di ricerca “Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione”.
  - Organizzazione iniziative scientifiche e culturali (workshop, seminari, convegni):
    - Realizzazione dell'immagine grafica coordinata e del materiale promozionale dei seguenti corsi di formazione: “The efficacy of platelet gel from cord blood: an overview of laboratory studies and clinical experiences”, 21/01/2016; Corso di aggiornamento sugli aspetti amministrativi e gestionali ALTEMS-CNS, 02-03/2016; “L'uso appropriato dell'albumina nella pratica clinica: le raccomandazioni AISF-SIMTI nel paziente con cirrosi epatica”, 29/03/2016; “L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia”, 12/05/2016.
    - Convegno istituzionale con la collaborazione delle Associazioni e federazioni dei volontari italiani del sangue AVIS, CROCE ROSSA, FIDAS, FRATRES dal titolo “La vitale cultura del dono e il Sistema Sanitario in Italia” ideato in occasione della Giornata mondiale del donatore di sangue 2016 per promuovere una riflessione comune sull'importanza del ruolo del volontariato nel nostro SSN. Roma, ISS, 16/06/2016, con il patrocinio di Ministero della Salute, Conferenza delle Regioni e delle Province autonome.
    - Coordinamento di tutte le fasi della partecipazione del Centro nazionale sangue alla notte della Ricerca 2016 organizzata dall'ISS, 30/09/2016.
    - Progettazione e coordinamento di tutte le fasi di realizzazione di uno stand espositivo del Centro nazionale sangue che è stato presente, durante l'anno 2016, presso i convegni nazionali delle seguenti Società Scientifiche di settore: SIMTI, SIAARTI, ANMDO, Siset.
  - Organizzazione conferenze stampa:
    - Conferenza stampa per il lancio della Campagna di comunicazione realizzata dal Centro nazionale sangue “Only One”, ISS, settembre 2016.
    - Conferenza stampa di presentazione della settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche “Match it now”, Camera dei Deputati, in collaborazione con Centro Nazionale Trapianti, IBMDR, ADMO, ADOCES, con il patrocinio del Ministero della Salute.
  - Redazione di comunicati stampa
  - Progetti e campagne di comunicazione e informazione:
    - Ideazione e coordinamento editoriale di uno spazio web (landing-page) dedicato alla diffusione dei principi generali, dei contenuti informativi ed esplicativi del PBM nonché dei più significativi progetti PBM a livello mondiale. La pagina è visibile all'indirizzo ([www.centronazionale sangue.it/pbm](http://www.centronazionale sangue.it/pbm)).
    - Ideazione e coordinamento editoriale di uno spazio web (landing-page) #PLASMAITALIA: un progetto pensato per aumentare a 360 gradi l'informazione e la consapevolezza dei cittadini sulla donazione di plasma; la produzione di plasmaderivati in Italia; l'importanza della programmazione nazionale e regionale e dell'utilizzo appropriato e responsabile di un bene prezioso come il plasma umano donato volontariamente e gratuitamente. Si prevede lo sviluppo del progetto nel corso del 2017 in collaborazione con il Ministero della Salute, la Conferenza delle Regioni e delle province Autonome, le Associazioni di donatori AVIS, FIDAS, FIDAS, FRATRES e il suo completamento nello stesso anno.

- Realizzazione e coordinamento nazionale, in collaborazione Centro Nazionale Trapianti, della campagna di comunicazione “MATCH IT NOW” settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche, che si è svolta dal 17 al 25 settembre 2016. L’evento, patrocinato dal Ministero della Salute, è stato promosso dall’ISS, dal Centro Nazionale Trapianti, dal Centro Nazionale Sangue, dal Registro IBMDR e dalle federazioni ADMO e ADOCES, all’interno della più ampia cornice del secondo World Marrow Donor Day (la giornata mondiale del donatore di midollo osseo), che si celebra in tutto il mondo il 17 settembre 2016. Nel corso della settimana di “Match It Now” si sono alternate su tutto il territorio italiano eventi, manifestazioni e iniziative con l’obiettivo di informare correttamente i cittadini sulla donazione delle cellule staminali emopoietiche e di consentire l’arruolamento di nuovi donatori. Le piazze italiane sono state animate dai volontari delle associazioni di settore, affiancati dai medici e personale sanitario.

## 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 Comunità Europea. Propone modelli organizzativi, linee guida operative e raccomandazioni per le strutture trasfusionali (Servizi Trasfusionali (ST) e Unità di Raccolta (UdR) gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue); controlla, in sinergia con le Regioni e Province Autonome (PA), lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali.

Di concerto con Regioni e PA, può effettuare attività di verifica ai ST e alle UdR ad essi collegate. Effettua, di concerto con il Centro Nazionale Trapianti (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 sulle 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 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 ST e delle UdR in conformità ai 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, per espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

– Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)

Il CNS coordina, in cooperazione con il Centro Nazionale Trapianti (CNT), la rete italiana delle banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood network, ITCBN*), istituita con decreto ministeriale dell'18 novembre 2009. Il sangue cordonale è infatti considerato un emocomponente e come tale le attività ad esso correlate ricadono nell'ambito delle attività trasfusionali, anche se i requisiti di qualità e sicurezza sono definiti in due contesti normativi differenti, quello propriamente trasfusionale e quello di cellule e tessuti. L'attività di *banking* del sangue cordonale è presente in Italia dal 1993 con l'istituzione della *Milano Cord Blood bank (CBB)*.

Attualmente il network italiano è costituito da 18 CBB in 14 Regioni italiane, che operano, in conformità a requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici definiti sulla base degli standard internazionali universalmente riconosciuti, sotto il coordinamento tecnico del CNS.

– Settore sicurezza trasfusionale

Attraverso una continua interfaccia con gli sviluppi tecnico-scientifici di valenza internazionale, 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 nei 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 dei 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 ricerca e formazione

Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti e emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti e emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.

– Settore plasma e plasmaderivati

Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione delle norme e delle linee guida in tema di plasma e plasma-derivati, 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 coinvolte. Collabora strettamente con l'AIFA per la gestione delle autorizzazioni all'AIC e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica.

## 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, L. 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 (Istituto Superiore Sanità, AIFA CNS). Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie ed 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 ed 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 e della Ricerca, 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 CSE; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Afferisce alla Direzione Generale:

- *Ufficio Progetti e relazioni internazionali.* Gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

## Resoconto attività 2016

### *Rapporti con le Regioni*

- Supporto allo sviluppo e implementazione del sistema di inserimento nel SIT della dichiarazioni di volontà attraverso gli uffici anagrafe dei comuni.
- Coordinamento e supporto alle attività discendenti dall'adesione al Protocollo di ricerca "Trapianto e adesso sport". Il protocollo ha quale scopo quello provare l'efficacia dell'attività fisica come contrasto alle patologie metaboliche insorgenti nella fase post trapianto.
- Predisposizione del documento di riorganizzazione delle rete dei laboratori HLA. Promuovere una ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazione di standard quali-quantitativi nazionali e internazionali.

### *Rapporti internazionali*

Nel corso del 2016 hanno avuto luogo le trattative per la firma dell'accordo tra l'Ospedale Mater Dei di Malta e l'Azienda Ospedaliera San Camillo di Roma per la tipizzazione dei donatori di rene maltesi e l'allocazione dei reni.

Sono state concluse le trattative per il rinnovo dell'accordo Italia-Grecia.

Progetti europei condotti: i) ARTHIQS (Good practice on donation, collection, testing, processing, storage and distribution of gamets for assisted reproductive technologies and hematopoietic stem cells for transplantation) maggio 2014 aprile 2017 (prorogato a ottobre 2017); ii) VISTART Joint action "VISTART Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation" 10/10/2015-09/10/2018; iii) EuroGTPII (European Good Tissue PracticesII) aprile 2016 marzo 2019; iv) EUDONORGAN (Training and Social Awareness for Increasing Organ Donation in the European Union and Neighbouring Countries) settembre 2016-agosto 2019.



*Settore organi e tessuti*

- Aggiornamento delle linee guida e protocolli operativi per il settore organi.
- Sviluppo e implementazione del trapianto da donatore a cuore fermo e delle tecniche di riperfusione.
- Monitoraggio della fase di trasporto nazionale nel settore degli organi. Supporto alla Presidenza del consiglio dei ministri nell'attivazione dei voli di stato in urgenza.
- Avvio del programma nazionale delle donazioni.
- Aggiornamento delle linee guida in tema di autorizzazioni dei centri trapianto di cui all'art. 16 Legge 91/1999, coordinamento del gruppo di lavoro.
- Attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter), coordinamento operativo nazionale.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti attraverso sistema informativo trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori attraverso il funzionamento della second opinion nazionale, aggiornamento dei protocolli operativi relativi alla valutazione del rischio del donatore.
- Monitoraggio, controllo e prevenzione del rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche. Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.
- Coordinamento e monitoraggio sulla catena di trapianti in modalità cross over da donatore samaritano.
- 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 CSE.
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE e della commissione DEDICO.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN Italian Cord Blood Network).
- 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.
- Avvio delle attività di riorganizzazione delle rete dei laboratori HLA. Promozione della ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazioni di standard quali-quantitativi nazionali e internazionali.
- Predisposizione linee guida di cui all'art. 6, DL.vo 191/2007 per il settore delle cellule staminali emopoietiche e per il settore dei tessuti. coordinamento dei gruppi di lavoro multidisciplinari.
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla Commissione Europea.
- 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 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 (ITCBN Italian Cord Blood Network).
- 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.
- Avvio delle attività di riorganizzazione delle reti dei laboratori HLA. Promozione della ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazioni di standard quali-quantitativi nazionali e internazionali.
- Collaborazione tecnica nella definizione dei decreti legislativi di recepimento delle Direttive 2015/565/CE e 2015/566/CE, entrambe dell'8 aprile 2015.

*Programma per la sicurezza nel settore dei trapianti di organi, tessuti e cellule*

- Audit delle strutture per i trapianti con il supporto del dipartimento di tecnologia e salute.
- Audit dei centri per i trapianti.
- Audit degli istituti dei tessuti (tessuti, CSE, PMA)
- Gestione del registro degli eventi e delle reazioni avverse gravi. Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla Commissione Europea.

*Programma formativo*

- Sviluppo di format di corsi da adottarsi nelle singole Regioni e monitoraggio sull'implementazione.
- Ideazione e realizzazione di corsi per il miglioramento della qualità e della sicurezza del settore trapiantologico per gli operatori del settore degli organi e dei tessuti.
- Ideazione, sviluppo e realizzazione di piani di formazione per gli operatori di area critica al fine di abbassare il numero delle opposizioni alla donazione.

*Programma di comunicazione*

- Coordinamento, elaborazione e realizzazione delle iniziative nazionali (fra cui le campagne di comunicazione e le giornate nazionali di settore) e degli strumenti di comunicazione e sensibilizzazione dedicati alla donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Avvio e sviluppo della campagna “Diamo il meglio di noi”. Coinvolgimento di associazioni, enti pubblici e privati nella promozione della diffusione della corretta informazione sul tema della donazione e trapianto.
- Promozione delle attività connesse al progetto “Trapianto e adesso sport”. iniziative: Novecolli Cesenatico, Granfondo di Roma.
- Armonizzazione delle attività e degli obiettivi di comunicazione e informazioni promossi dalle Regioni e dalle Aziende sanitarie locali in materia di donazione e trapianto di organi tessuti e cellule. sviluppo del progetto di comunicazione e informazione in tema di trapianto di organi da donatore vivente.
- Attività di ufficio stampa.
- Coordinamento della comunicazione nazionale di crisi.

## 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, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali, ma –nel corso del tempo – l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio.

Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS.

Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di Principi Farmacologicamente Attivi (API) e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l) allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata, è previsto 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, INAIL 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 ed ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa ed 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 2016

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

### Settore I – Servizio Biologico

Nel 2016 il Servizio Biologico (SB) ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2014-2016. In particolare:

- *Attività di controllo analitico:* nell'ambito della Convenzione con AIFA, che include farmacovigilanza, batch-release e controllo post marketing su territorio nazionale, sono state sottoposte al controllo della sterilità e del contenuto in endotossine n° 718 unità di campione di Farmaci e Dispositivi Medici sterili. È stato firmato l'accordo di collaborazione con l'ON0373 al fine di effettuare controlli analitici conformi alle norme UNI/EN 17025 per i laboratori di prova anche sui dispositivi medici che richiederanno il marchio CE all'ISS.
- *Attività ispettiva:* gli ispettori del SB, su incarico della Presidenza e nell'ambito della Convenzione con AIFA, 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 e Gruppi di Lavoro:* sono stati emessi, collegialmente, 150 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/01); il SB ha partecipato al Gruppo di lavoro per la stesura della "Linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici e autoptici" istituito presso il Ministero della Salute. La linea guida è stata valutata positivamente dal CSS ed è in fase di approfondimento da parte della Conferenza Stato-Regioni.
- *Sistema di Assicurazione della Qualità:* tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è stata eseguita in compliance con quanto previsto per gli OMCL (laboratori di prova 17025) dell'EDQM. Il Sistema è stato valutato positivamente tramite audit da parte dell'EDQM (26-28 aprile 2016) e dagli ispettori Europei per quanto attiene ai saggi su dispositivi medici da svolgere su richiesta di ON0373.
- *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 annuale 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 (rischio biologico e sicurezza, impiego confinato di MOGM). Attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con il SPP dell'ISS, per l'attuazione degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/08 per gli aspetti attinenti al titolo X, rischio biologico. Il SB ha partecipato all'attività di formazione specifica inserita nel progetto dell'ISS sull'Alternanza Scuola-lavoro.
- Nell'ambito del Progetto CCM-Azioni Centrali del Ministero della Salute sono stati effettuati due Moduli di formazione teorico-pratica per la formazione di un Corpo Ispettivo della Direzione Generale del Ministero incaricato di vigilare sugli impianti e sulle operazioni condotte con MOGM; i corsi intensivi hanno avuto un accredito di 50 ECM.

- *Attività tecnico/impiantistica:* nell'impianto pilota del SB sono state allestite prove di fermentazione per la produzione delle emoproteine citocromo P450EryK e neuroemoglobina ricombinanti, espresse in *E. coli* BL21(DE3) da utilizzare negli studi di dinamica strutturale mediante luce di sincrotrone e free electron laser (XFEL) nell'ambito del Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks X-probe project (MSCA ITN X-Probe).
- *Linea 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 2016, utilizzando la tecnica di SDS-PAGE, è stato intrapreso uno studio preliminare sull'espressione del gene *znuA*, coinvolto nel sistema di trasporto dello zinco, sia in presenza che in assenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, prodotta dalla cellula ospite durante il meccanismo di difesa.

## Settore II – Servizio Sperimentazione Animale

*Attività istituzionale.* Con l'istituzione della piattaforma per la gestione telematica delle richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale, Banca Dati Telematica della Sperimentazione Animale, da parte del Ministero della Salute, si è cercato di snellire le procedure e rispettare i tempi previsti dalla normativa (40 giorni lavorativi) e di annullare i tempi di attesa dovuti alle comunicazioni tradizionali e al sistema cartaceo.

Nel corso dell'anno 2016, sono pervenute in Istituto 1987 richieste di autorizzazione per progetti che prevedono l'utilizzo di animali. L'80% dei progetti presentati ha richiesto la necessità di chiarimenti e integrazione per l'applicazione del principio delle 3R. L'attività valutativa dei progetti è stata coordinata dal Servizio che si è avvalso per questa attività, di circa 100 esperti, competenti nelle diverse aree tematiche e collocati nelle diverse strutture dell'ISS. Ogni valutazione è stata espletata mediante una valutazione scientifica espressa dall'esperto competente e una valutazione tecnica, espressa dai tecnologi del Servizio e relativa all'applicazione di tutte le misure di tutela del benessere animale che possono ridurre la sofferenza degli animali.

Allo scopo di armonizzare l'attività valutativa, il Servizio ha organizzato nel corso dell'anno, una serie di incontri con gli esperti, anche per mettere a punto un sistema di assegnazione dei progetti legata ad alcune "parole chiave", sistema che prenderà vita nel corso del 2017.

Nel corso dell'anno, inoltre, sempre allo scopo di ottimizzare le procedure di valutazione tecnico-scientifica, si sono svolti alcuni incontri con i colleghi dell'Ufficio 6 Direzione Generale della Sanità e dei Farmaci Veterinari del Ministero della Salute.

Il Servizio ha inoltre partecipato agli incontri (5) relativi al Tavolo Tecnico sui Metodi Alternativi, sempre organizzato dalla Direzione Generale della Sanità e dei Farmaci Veterinari del Ministero della Salute.

*Attività di formazione.* Sempre nell'ambito dell'attività valutativa dei progetti, si sono evidenziate alcune criticità relative alla gestione e alla presentazione dei progetti di ricerca. Allo scopo di fornire un'informazione completa sulle finalità della normativa e delineare criteri e modalità per un'adeguata presentazione dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali, il Servizio ha organizzato una serie (5) di Corsi residenziali a pagamento (quota € 200) con rilascio di crediti formativi ECM (17) destinati ai componenti dell'Organismo per il Benessere Animale (OPBA, Responsabile del Benessere Animale e/o Veterinario Designato) (22-23 marzo, 20-21 aprile 2016) e per Responsabili di Progetto, con le medesime modalità (6-7 luglio, 18-19 ottobre e 12-13 dicembre 2016).

Inoltre è stato organizzato un Convegno dal titolo "Tutela degli animali e qualità della scienza" con lo scopo di focalizzare alcuni punti importanti di discussione ad ormai due anni dal

recepimento in Italia (DL.vo 26/2014) della normativa europea per la tutela del benessere degli animali in sperimentazione. L'evento al quale hanno partecipato relatori di importanza nazionale e internazionale, ha visto una rilevante presenza di più di 100 partecipanti.

Inoltre il personale laureato del Servizio ha svolto attività di docenza anche in eventi organizzati da enti e/o strutture pubbliche (IZS, Università, ecc.).

*Attività gestione sperimentazioni.* Il Responsabile del Benessere e i Veterinari Designati hanno svolto attività di controllo routinaria sia sulle strutture di stabulazione che sulle sperimentazioni in prima persona che attraverso l'attivazione di un gruppo di tecnici esperti che hanno coordinato l'attività del personale stabularista. È stata svolta attività di recupero dello stabulario MIPI. Il controllo sulle sperimentazioni si è esplicato anche mediante un'attività di formazione individuale teorica-pratica del personale che temporaneamente frequenta gli stabulari (tesisti, borsisti, ecc.) conformemente a quanto richiesto dal DL.vo 26/2014. Nel corso dell'anno 2016, l'OPBA interno all'Istituto, ha svolto la sua attività, mediante riunione con cadenza pressoché bimensile, finalizzata soprattutto alla condivisione delle importanti scelte operative strategiche per l'ISS, in materia di sperimentazione animale e ha approvato in prima istanza i progetti interni dell'ISS, che prevedono l'utilizzo di animali. Sono stati approvati 26 progetti di ricerca che hanno già concluso il loro iter autorizzativo.

## 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. Esso costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario 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 e dalla collaborazione con AIFA, 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, e il Sistema di Qualità che lo gestisce, sono controllati e organizzati secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale del SB svolge, inoltre, attività ispettiva per verificare l'aderenza alle NBF delle Officine produttrici di farmaci, di prodotti farmacologicamente attivi e di medicinali per terapie avanzate. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dal SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive Comunitarie presso il Ministero della Salute (DL.vo 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM) 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 gestione in sicurezza degli impianti e delle attività che prevedono l'utilizzazione di MOGM. 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 ed ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della sanità sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa ed 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) ed è strutturato in quattro settori.

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

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

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

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

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 2016

Nel corso dell'anno 2016 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

#### *Settore Informatico*

Il Settore gestisce un'infrastruttura IT avanzata basata su virtualizzazione delle risorse, dispositivi di sicurezza e unità di storage professionali. Il centro stella della rete ISS è composto da un sistema ridondato in due siti, la rete è segmentata in circa 85 VLAN per accrescerne l'affidabilità e l'efficienza; la sicurezza è garantita da due livelli di cluster firewalling per il controllo delle connessioni e da un *Intrusion Prevention System* (IPS) nonché da un sistema di

protezione antivirus gestito centralmente. Sono presenti tre livelli di backup, sia su disco che su nastro, localizzati in aree geografiche distanti (recuperabili mediante un processo di disaster recovery); la frequenza di backup è giornaliera. L'infrastruttura è sviluppata nel rispetto di un modello di sicurezza in accordo con le prescrizioni normative e nel rispetto dei requisiti minimi per la garanzia della sicurezza e per il trattamento dei dati relativi alla privacy, compatibilmente con le risorse disponibili.

Il Settore si confronta continuamente con la necessità di fornire un supporto al passo con il continuo avanzamento tecnologico e le nuove esigenze emergenti, nonché di mantenere inalterata la risposta ai requisiti base di adeguato supporto architetturale, sicurezza delle informazioni e dei dati sensibili trattati e, non ultimo, di mantenimento dei costi. Pertanto, nell'anno 2016, si è dato avvio ad una revisione architetturale dei sistemi con l'obiettivo di avviare la migrazione di una parte dell'infrastruttura in ambiente *cloud*. Questa attività prevede diversi step che porteranno alla migrazione di alcuni servizi con priorità per quelli ad elevato carico. Considerando la sempre crescente quantità di informazioni a disposizione, la migrazione verso architetture *cloud-based*, è da considerarsi preliminare per la realizzazione di architetture altamente scalabili e in grado di supportare l'analisi avanzata di grandi quantità di dati. In quest'ottica si sta procedendo all'individuazione e all'analisi dei modelli di analytics di riferimento e al loro utilizzo in particolare in un contesto di Big Data.

Nel corso del 2016 è stata portata a compimento la migrazione della posta elettronica ad un sistema aggiornato ed è stata implementata la piattaforma LimeSurvey con la quale è possibile creare sondaggi con diverse tipologie di domande, anche dipendenti tra loro. Le domande vengono organizzate in gruppi e possono essere facilmente modificate tramite un'interfaccia grafica WYSIWYG. Il sistema integrato di template in HTML garantisce un elevato grado di personalizzazione grafica della struttura.

Con l'occasione della riorganizzazione in corso dell'ISS si è impostato un processo per la ridefinizione delle prestazioni coerentemente alle nuove linee di indirizzo che l'Istituto si sta dando. Questo consentirà la determinazione delle attività da potenziare o avviare nonché dei relativi livelli dei servizi. L'insieme di queste attività contribuirà alla ridefinizione dell'architetture in generale e in particolare di quelle cloud permettendo una scelta tra pubblico, privato o ibrido; scelta che dovrà essere compatibile con la tipologia dei dati trattati sia per mandato istituzionale che nell'ambito delle attività di ricerca.

Nel corso del 2016 sono proseguite le attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi finalizzata alla realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

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

- *Amministrazione e gestione infrastruttura*
  - Sistema di posta elettronica istituzionale.
  - Web Farm.
  - Database.
  - *Active directory* del dominio iss.it.
  - Certification authority del dominio iss.it.
  - Server applicativi.
  - Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it.
  - Sistema di antivirus.
  - *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto.
  - LAN degli armadi di rete e delle VLAN.
  - *Storage* istituzionale.

- Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica).
  - Blade server.
  - Sistemi monitoraggio sicurezza rete.
  - Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System, CMS*)
  - Piattaforma *Sharepoint* per i siti di collaborazione.
  - Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza.
  - Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale.
  - Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione.
  - Piattaforma DSpace.
  - Piattaforma private storage cloud
- *Servizi*
- Virtualizzazione dei server.
  - Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (*File Transfer Protocol (FTP) Secure, FTPS*).
  - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network, VPN*) tra l’Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, *Genetics of Healthy Ageing GEHA, TwinNet, ECHA*).
  - Assistenza utenza rete.
  - Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail.
  - Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito *www.iss.it*.
  - Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH.
  - Citrix XenApp per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*.
  - Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO.
  - Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE.
  - Formazione in aula didattica informatizzata.
  - SSIS (SQL Server Integration Services) (extraction, transformation, and load, ETL).
  - Piattaforma Integration Services per estrazione, caricamento e controllo dei dati.
  - Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.
- *Attività istituzionale*
- Attraverso i suoi specialisti è membro dell’*Information Technology Working Group (IT WG)* per l’Italia dell’EFSA e partecipa al *Working-group on e-protocol submission for OCABR* nell’ambito dell’EDQM.
  - Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell’introduzione della fatturazione elettronica.
  - Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l’aggiornamento del DM 8/7/2005 per l’accessibilità agli strumenti informatici.
  - Partecipazione al progetto “European Multicentre Tics in Children Studies” EMTICS.
  - Valutazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità dei siti web.
  - Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale).
  - Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.
  - Amministrazione dell’applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l’identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
  - Gestione database di bioetica (SIBIL).
  - Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).

- Gestione database dei termini *Medical Subject Headings* (Mesh) e loro traduzione.
  - Gestione del portale sulla privacy.
  - Gestione portale Intranet dell'ISS.
  - Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti.
  - Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace.
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc).
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose.
  - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle linee guida.
  - Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualità per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento SPVSA.
  - Applicativo Intranet per la gestione delle procedure relative alle attività di valutazione e controllo, tariffata e non tariffata.
  - Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS.
  - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento.
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di curricula vitae.
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti i titoli di studio del personale ISS.
  - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS.
- *Registri*
- Registro assuntori GH.
  - Registro Protesi anca (RIAP).
  - Registro Gemelli.
  - Registro Trichinella.
  - Registro degli Ipotiroidei congeniti.
  - Registro AIDS.
  - Registro per i Difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
  - Registro per il Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
  - Registro sperimentazione EMTICS.
  - Registro asma grave (Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici).
  - Registro per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività ADHD (Dipartimento del Farmaco).
  - European Register of Cystic Echinococcosis (Progetto Heracles, Human cystic Echinococcosis ReseArchin CentraL and EasternSocieties).
  - Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica.
- *Ricerca*
- Applicativo per il controllo dei dati per le SDO.
  - Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR).
  - Comunicazioni per l'EDQM.
  - Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
  - Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.

- Gestione e integrazione dati di un Centro anti veleno (CAV).
  - Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene.
  - Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).
  - Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS.
  - Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri Tumori italiani/europei.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle Fioriture Algali.
  - Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV.
  - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Europei di Riferimento per *Escherichia coli* (EU-RL VTEC).
  - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori europei di riferimento per la ricerca di larve di *Trichinella* (EU-RL *Parasites*).
  - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori europei di riferimento per la ricerca di larve di elementi chimici nel cibo di origine animale (EU-RL CEFAO).
  - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS agli LNR per la ricerca di residui di inibenti nel latte.
  - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS agli LNR per la ricerca dei metalli pesanti negli alimenti.
  - Schede di Sicurezza delle sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche).
  - MEDUSA MEDicina Utenti SALute in rete (Settore documentazione).
  - I-ToP, Ingredients of Tobacco Products (Centro nazionale sostanze chimiche).
  - Piattaforma informatica per la raccolta e analisi dati del progetto "Network Italiano per il riconoscimento precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico".
  - Piattaforma informatica per la gestione delle ispezioni nell'ambito del rilascio della certificazione di conformità alle BPL e della lista nazionale degli ispettori secondo Decreto del Ministro della Salute 24 novembre 2015.
  - Piattaforma informatica per la gestione dell'Archivio Preparati Pericolosi, concernente le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal DL.vo 65/2003.
- *Infrastrutture per reti*
- Infrastruttura informatica di EURO CARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa.
  - Infrastruttura informatica per Alleanza contro il cancro, fondata nel 2002 dal Ministero della Salute come associazione tra sei istituti oncologici (fondatori) riconosciuti come centro di alto livello di cura del cancro e di ricerca (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS).
  - Infrastruttura informatica per la gestione in rete delle Biobanche e dei Centri di Risorse Biologiche (CRB-Net) per il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita Presidenza del Consiglio dei Ministri.

– *Bioinformatica*

- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche.
- Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini.
- Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.
- Implementazione piattaforma web open source Galaxy, largamente diffusa nell'ambito della ricerca medica con particolare riferimento all'analisi di una grande mole di dati.

*Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2016 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 500 ricerche bibliografiche per l'utenza interna all'ISS) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (729 articoli ordinati in totale, rispettivamente per l'utenza interna (542) ed esterna (187), attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA).

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>, aggiungendo oltre 120 nuovi record alla base di dati ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi. Ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati (1316 nuove voci nel 2016), per un totale di 58.325 termini tradotti, disponibili sul sito <http://www.iss.it/site/Mesh/>. Ha completato le ricerche di letteratura scientifica necessarie all'elaborazione della linea guida "Emorragia post-partum" (CNE), pubblicata nel 2016.

Ha completato le ricerche bibliografiche per la linea guida "Tutela della salute e assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti", frutto della collaborazione tra ISS, INMP (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà) e SIMM (Società Italiana di Medicina delle Migrazioni) e per la linea guida "Passaporto biologico dell'atleta", entrambe in corso di pubblicazione.

Ha eseguito per conto del Centro Sostanze Chimiche numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa II del progetto di ricerca GR6 "Alfabetizzazione sanitaria ed empowerment del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel campo della salute", finanziato dal Ministero della Salute, ha organizzato e svolto i Corsi di formazione ECM "Prendersi cura della salute attraverso l'informazione di qualità" Siracusa, 11 febbraio 2016, e "Prendersi cura della salute attraverso l'informazione di qualità", Catania, 21 ottobre 2016, rivolti a rappresentanti di associazioni di pazienti oncologici e operatori sanitari. Ha presentato un poster sul progetto GR6 agli Stati Generali della Ricerca 2016. Ha revisionato il linguaggio e la qualità delle animazioni (oltre cento) realizzate per il portale Medusa, <http://www.iss.it/medusa>.

Ha organizzato e svolto un corso di formazione ECM sul PubMed (maggio 2016), e ha partecipato con due unità in qualità di docenti al Corso di alta formazione in Oncofertilità, organizzato da Sapienza Università di Roma (settembre 2016). Ha svolto attività di segreteria tecnica per i due corsi "Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico delle persone con autismo" (novembre 2016).

Ha partecipato attivamente con quattro unità di personale al comitato di redazione del costituendo Portale della Conoscenza: in totale nel corso del 2016 il Settore Documentazione ha redatto 30 contributi, relativi a varie tematiche di particolare spessore, quali, ad esempio, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Malattia di Crohn, Artrite Reumatoide, Malattia di Parkinson, Leucemie, Tumore della mammella, Meningite, ecc.

Durante il 2016, in collaborazione con URE, è stato elaborato il piano strategico triennale (2016-2018) del Settore, con definizione della mission, della vision e dei valori di riferimento, nonché degli obiettivi strategici e operativi.

Sempre nel corso del 2016 il Settore ha partecipato, con il Reparto OGM e Micotossine dell'ISS, al bando EFSA "Methodology development in risk assessment. Integrated methodologies for the risk assessment of mycotoxin mixtures in food and feed", aggiudicandosi il progetto, che ha tra i suoi obiettivi anche la realizzazione di una revisione sistematica della letteratura scientifica relativa a miscele di micotossine negli alimenti e nei mangimi.

Il Settore ha inoltre partecipato alle attività del progetto Alternanza Scuola Lavoro e ha effettuato attività di tutor a una tirocinante.

Nell'ambito dell'attività internazionale, partecipa alle attività dell'EAHIL (European Association for Health Information and Libraries): un'unità del settore è stata membro eletto dell'Executive Board per il triennio 2013-2016; un'unità è membro dell'Editorial Board e collabora alla rivista quadrimestrale. Nell'ambito delle attività EAHIL ha partecipato alle riunioni del Board e alla Conferenza EAHIL di Siviglia nel 2016, presentando due relazioni e coordinando il gruppo di lavoro sui MeSH. Un'unità di personale è stata eletta a giugno 2016 Presidente dell'EAHIL per il biennio 2017-2018.

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.

#### *Settore Biblioteca*

Nel corso del 2016 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 450 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 2200 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 19.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici Publications Finder.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto.
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno.
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto.
- Fotocopie per l'utenza.
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche.
- 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 a distanza. 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 biomedica in rete. Teoria e tecnica del reperimento dell'informazione" (24-25 maggio).

- Corso ECM “Le risorse informative biomediche ad accesso libero in rete” (25-26 ottobre).
- Corso ECM “Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca” (28-29 novembre).
- Seminari per l’utilizzo della piattaforma Web of Science e l’assegnazione dell’identificativo univoco ResearchID e ORCID (varie date).
- Seminario per gli utenti interni sull’utilizzo della base dati PIVOT, Una piattaforma integrata per la ricerca di finanziamenti (23 giugno).
- Seminario per gli utenti interni sull’utilizzo delle base dati SCOPUS e INCITES (26 settembre).
- Seminario per gli utenti interni su “Open access: buone pratiche e rischi di contraffazione” (13 dicembre).
- Gestione del servizio per gli utenti interni: “Prenota la Sala Lettura” per attività istituzionali di breve durata (riunioni, seminari ecc.): 8 eventi.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Gestione del sito web “BIBLIOSAN 2.0” e aggiornamento settimanale dei contenuti.
- Organizzazione del XI Workshop BIBLIOSAN “La Biblioteca in tasca” (Auditorium IRCCS Bambino Gesù, 30 novembre 2016).
- Partecipazione al progetto “Alternanza Scuola-Lavoro” in qualità di tutor/docenti al percorso “Comunicazione scientifica e gestione delle conoscenze”.
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori (30 settembre) con l’organizzazione di 2 visite guidate alla Biblioteca e ai suoi fondi di pregio.
- Partecipazione in qualità di organizzatori, docenti, esercitatori al corso di formazione “Il reperimento dell’informazione tecnico-scientifica: strategie di ricerca per l’utilizzo delle risorse informative messe a disposizione dalla rete delle biblioteche (1-2 dicembre c/o Biblioteca ISPRA).
- Realizzazione del progetto di digitalizzazione full text dei volumi costituenti il Fondo Antico, in collaborazione con l’Università di Roma “Sapienza”: gli oltre 1.000 volumi costituenti il fondo sono ora liberamente accessibili in rete sulla piattaforma Google Book’s.
- Elaborazione del piano strategico triennale 2016-2018.

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l’utilizzazione delle risorse elettroniche oltre 21.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati sia all’interno dell’istituto che da postazione remota. La gestione dell’acquisto, dell’inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 218.172
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 87.977
- Accessi al sito web della Biblioteca 34.203 (Biblioteca 20.480; Centro Documentazione WHO 12.063; Rari 1.660; media 94 visite/giorno).
- A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto che non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

Di grande importanza e impegno per la quantità di risorse impiegate è stata infine l’attività svolta durante l’intero anno nell’ambito del Comitato Redazionale del costituendo Portale della Conoscenza con la redazione di numerose voci da parte delle 8 persone della Biblioteca coinvolte nel progetto.



### Settore Attività Editoriali

Nel corso del 2016 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

#### *Pubblicazioni ISS*

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN*, *ISTISAN Congressi*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici*, opuscoli informativi e altre pubblicazioni:
  - Per gli *Annali*, le presentazioni dei manoscritti continuano ad avvenire attraverso il sistema Open Journal System (OJS), ormai pienamente operativo per la gestione del processo di peer review. Il 2016 ha fatto registrare un importante incremento nella presentazione dei manoscritti e nel numero dei lavori pubblicati, tanto da richiedere una integrazione nella spesa dovuta al maggior numero di pagine lavorate per fascicolo. Nel 2014 i lavori presentati erano 71, 119 nel 2015 e ben 181 nel 2016. A questi articoli vanno aggiunti quelli facenti parte di monografie che non passano per OJS (44 articoli).
  - Per il *Notiziario*, la sua qualità è aumentata grazie all'attività di referaggio degli articoli, all'ampliamento della sezione "News" e all'introduzione di nuove Rubriche, tra cui "Opinioni a confronto".
  - Per la serie *Rapporti ISTISAN*, sono stati pubblicati più di 46 volumi per un totale di 4500 pagine, e 7 volumi della serie *ISTISAN Congressi*.
  - È stato realizzato un nuovo opuscolo in italiano sui compiti e sulle attività dell'ISS, sulla base del nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS.
  - È stata pubblicata la Dispensa per la scuola "Breve storia della ricerca sul cancro: un racconto per educare alla ricerca".
- Prosegue il servizio di e-mail alert per le tutte le serie di pubblicazioni.
- La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE) alla quale collabora personale SAE.

#### *Archivio digitale pubblicazioni*

- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, previa verifica delle politiche di archiviazione degli editori.
- Per l'archivio digitale aperto delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stato programmato, in accordo con il nuovo Servizio tecnico scientifico ISS di coordinamento e supporto alla ricerca, il ripristino della piattaforma e la sincronizzazione con il database bibliografico interno, ai fini di una massima visibilità della produzione scientifica dell'Ente.
- A salvaguardia della qualità e dell'integrità della ricerca si è attivata, in collaborazione con la Biblioteca ISS, una attività informativa sugli inconvenienti legati al *predatory publishing*, una pratica scorretta di pubblicazione alimentata dal mero interesse al profitto che in maniera fraudolenta aggira gli autori invogliandoli alla pubblicazione su periodici privi di qualsiasi filtro di qualità. Si è cercato di arginare l'inconveniente della disambiguazione degli autori ai fini di una corretta attribuzione dei lavori di ricerca, in modo da favorire la valutazione della produzione scientifica. In tale prospettiva si è avviata un'attività in collaborazione con la Biblioteca ISS che ha avviato la creazione di ResearcherID, codice univoco attribuito al singolo ricercatore.

*Attività di interesse storico e divulgazione scientifica*

- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale. Il patrimonio di foto storiche (circa 30.000 unità), ordinato in categorie tematiche e collocato in appositi contenitori *acid free* per la conservazione a lungo termine, è stato catalogato con il programma XDams, conforme allo standard del Ministero dei Beni culturali e ambientali di catalogazione dei beni fotografici (scheda F) previsto dall'Istituto Centrale per il Catalogo e la Documentazione (ICCD) a seguito di sessioni didattiche sull'uso del programma. Le foto storiche catalogate nel 2016 sono state circa 1000, appartenenti alla collezione miscelanea "Documentario", che contiene immagini significative di eventi che hanno caratterizzato la storia della sanità pubblica tra gli anni '20 e la fine degli anni '50. È stata inoltre definita, sulla piattaforma XDams, la struttura di indice dell'intero archivio delle immagini e dei video (foto storiche, foto correnti, oggetti storico-artistici, strumenti di interesse storico-scientifico, video storici e correnti). Durante il 2016 sono state inserite nella base di dati XDams tutte le schede degli oggetti storico-artistici catalogati nell'ambito della convenzione ISS-MiBAC. Questa parte del database è dunque ora completa.
- È stato completato il volume della serie I beni storico-scientifici dell'ISS interamente dedicato alla storia del Laboratorio di Fisica dell'ISS (più di 500 pagine), che verrà presentato nel VII Convegno Storie e Memorie dell'Istituto Superiore di Sanità, nel marzo 2017. Per il volume della stessa serie dedicato alla ricognizione dei beni di interesse storico artistico dell'ISS si è preferito sospendere la lavorazione fino al completo inserimento delle schede catalografiche in XDams.
- L'attività di catalogazione degli strumenti conservati presso il deposito ISS è stata di grande utilità per la selezione e il reperimento degli strumenti che saranno esposti nel Museo ISS. Il catalogo elaborato dal gruppo di lavoro è stato fondamentale a questo scopo. È stato aggiornato l'opuscolo illustrativo degli strumenti in visione permanente presso la Biblioteca e la Sala Rari.

*Attività di interesse storico e divulgazione scientifica*

- La promozione dell'immagine istituzionale ha registrato un significativo sviluppo attraverso la partecipazione a diverse manifestazioni:
  - Prima Giornata nazionale della salute della donna, con un proprio stand nell'area "Villaggio Salute della Donna" e l'organizzazione di un ampio calendario di incontri del pubblico con i ricercatori ISS;
  - Stati generali della ricerca sanitaria (Roma);
  - Conferenza annuale dell'*International Society for Environmental Epidemiology* (ISEE);
  - Forum della sostenibilità e opportunità nel settore della salute (Firenze);
  - 11° Forum Risk Management in Sanità (Firenze).In tutti gli eventi è stato sempre organizzato uno stand espositivo con personale SAE dedicato per fornire informazioni, orientare i visitatori sulle attività svolte dall'ISS e per la distribuzione delle sue pubblicazioni.
- Partecipazione, per il secondo anno consecutivo, al Festival della Scienza di Genova (Piazza delle Feste, Area Porto Antico) sul tema dei "Segni". Sono stati organizzati e coordinati dal SAE laboratori interattivi su "Scopriamo i segni della salute" con diversi percorsi articolati su invecchiamento, malattie neurodegenerative, nanotecnologie, ecosistema, tatuaggi, traumi, resilienza nella prevenzione delle malattie sessualmente

trasmesse. Nove gruppi di ricercatori ISS si sono alternati presentando e discutendo gli argomenti scientifici con i 150 studenti delle scuole medie superiori partecipanti.

- Progetto europeo e-Bug. Il SAE ha proseguito l'attività in collaborazione con il Dipartimento MIPI, con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell'antibiotico resistenza. Il gruppo ISS (SAE e Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e immunomediate) che si occupa di e-Bug si è allargato coinvolgendo colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e Biblioteca. Sono anche state coinvolte alcune scuole romane (Istituto Massimo e Liceo Classico Giulio Cesare) per testare il materiale del progetto.
- Partecipazione, per la prima volta, all'edizione 2016 della Notte Europea dei Ricercatori, importante appuntamento di comunicazione scientifica, nell'ambito di un progetto promosso dalla Commissione Europea e coordinato da Frascati Scienza, rete di università e istituti di ricerca italiani. Il SAE, in collaborazione con altre strutture ISS, ha organizzato gli eventi (11 conferenze, 47 mostre e 9 visite guidate in laboratori e biblioteca) in cui circa 250 ricercatori e tecnici ISS hanno illustrato le molteplici attività svolte per la promozione e tutela della salute pubblica. Un pubblico di circa 1.000 persone (tra cui 300 studenti) ha partecipato alla Notte in ISS il 30 settembre 2016.
- È stato istituito un gruppo di coordinamento ISS per l'Alternanza scuola lavoro presso l'Istituto (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Settore Attività Editoriali e Unità di Gestione Tecnica, Patrimonio Immobiliare e Tutela della Sicurezza e Salute dei Lavoratori). Ad aprile 2016 è partita la fase pilota del progetto ed è stato firmato un accordo di collaborazione ISS-MIUR. Combinando le competenze pluridisciplinari dell'ISS e le necessità di formazione delle scuole, sono stati sviluppati percorsi formativi incentrati sull'applicazione del metodo scientifico galileiano a tematiche di salute pubblica. Sono stati offerti 26 percorsi suddivisi in 4 aree tematiche di salute pubblica e comunicazione scientifica (Ambiente & salute; Malattie: dalla biologia alla clinica; Prevenzione & stili di vita; Comunicazione & scienza) coinvolgendo più di 100 ricercatori afferenti a diverse strutture ISS. Hanno partecipato al progetto pilota 4 scuole di Roma con 80 studenti tra aprile e giugno 2016. Sulla base di questa esperienza, l'ISS ha elaborato un modello organizzativo di eccellenza che potrà essere trasferito agli altri enti di ricerca descritti in un numero monografico del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* (Volume 29, n. 7-8, luglio-agosto 2016, Supplemento 1 "Alternanza scuola lavoro all'Istituto Superiore di Sanità: verso un modello di *best practice* per gli enti di ricerca").
- Portale della Conoscenza. Il Settore ha collaborato sin dalla sua istituzione al Progetto del Portale della Conoscenza partecipando alla realizzazione del portale definito "ISS Salute", sia come attività redazionale di testi destinati alla pubblicazione online, sia nella ricerca di immagini (gruppo fotografia e video).

#### *Attività di collaborazione internazionale*

- Africa. 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), con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), incontri a Roma con rappresentanti etiopi e produzione di materiale didattico multimediale in inglese nell'ambito di un piano di formazione in comunicazione scientifica. In particolare è stato sviluppato il programma di training in comunicazione e information literacy con sessioni di esame in loco.
- Partecipazione attiva a progetti, eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European*

*Association for Health Information and Libraries (EAHIL)*, con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività, coordinamento di gruppo di ricerca e di lavoro, partecipazioni a comitati, editor in chief. In ambito EASE in particolare sono state sviluppate le linee guida SAGER (*Sex and Gender Equity in Research*) nell'ambito dell'EASE Gender Policy Committee coordinato da ISS.

- Progetto BRIF. Il SAE ha continuato a partecipare attivamente alle attività del 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" sta continuando a sensibilizzare editori di riviste scientifiche e ricercatori ad utilizzare concretamente la linea guida "Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)". Successivamente al workshop di Tolosa del 2015, sono stati pubblicati diversi articoli, effettuati interventi a congressi internazionali e presentati poster che hanno coinvolto attivamente la comunità internazionale sull'utilizzo delle linee guida.
- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica e il Calcolo Automatico) e DBS (Associazione Documentalisti e Bibliotecari in Sanità) per l'organizzazione di attività formative basate sul modulo di certificazione EC-DL (*European Computer Driving Licence*) HealthDoc a favore degli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. La metodologia del pacchetto formativo HealthDoc è stata illustrata come best practice attraverso un poster presentato al convegno internazionale INFORUM 2016 tenutosi a Praga il 24 e 25 maggio 2016.

#### *Attività di supporto tecnico*

- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività del SAE e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS. Nella riorganizzazione del Settore, come struttura di Presidenza, la produzione di progetti grafici e video-fotografici è notevolmente aumentata rispetto agli anni precedenti.

## **Descrizione dei Settori**

### **Settore I – Informatico**

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 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 Medusa (Medicina Utenti e Salute in rete) <http://www.iss.it/medusa>.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) e per il sistema DOCLINE della NLM (*National Library of Medicine*) 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 (*Medical Subject Headings*) <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Partecipa a progetti di ricerca nazionali e internazionali.

## Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di WHO Documentation Centre per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2200 periodici in formato cartaceo e oltre 6000 informato elettronico e circa 2000 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 edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario, Rapporti ISTISAN e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS ([www.dspace.iss.it](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;
- stampa e rilegatura di documentazione tecnico-scientifica e modulistica per le diverse strutture dell'ISS.

## 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 2016, è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN 16/17 la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2015", 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 2016 sono state curate le procedure per l'erogazione del finanziamento all'ISS nell'ambito del Bando Ricerca Sanitaria Finalizzata del Ministero della Salute e Giovani Ricercatori 2016.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2016 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative alla presentazione delle "Proposte di progetti" e le "Azioni centrali" con le relative trasmissioni ufficiali al Ministero della Salute.

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'ideale 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.

Nel corso del 2016 la Presidenza dell'ISS ha organizzato una serie di incontri con personalità del mondo della ricerca, della cultura, dello sport e della società civile con l'obiettivo di favorire un proficuo scambio di opinioni con il personale dell'ISS allo scopo di consolidare il ruolo dell'Istituto come importante punto di riferimento della cultura, non solo scientifica, del Paese: Beatrice Lorenzin, Piero Angela, Maria Chiara Carrozza, Lawrence Peter Casalino, Elena Cattaneo, Emilia Grazia De Biasi, Massimo Franco, Dominik Heinrich, Alberto Mantovani e Paolo Rossi e sono stati i protagonisti degli open day ISS 2016.



La Segreteria si è occupata dell'organizzazione dei seguenti eventi:

- Workshop “Quale sistema informativo sanitario per la sostenibilità e lo sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale” 8 giugno 2016;
- “Giornata di studio su sostenibilità e sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale” 20 giugno 2016;
- Seminario “Cancer Research for Cancer Prevention Prospettive di Collaborazione IARC-ISS” 1 aprile 2016;
- Workshop co-creativo sulla comunicazione digitale in Sanità “Il potere del paziente nell'era digitale Opportunità e Sfide per Aziende e Sanità” 30 maggio 2016;
- Open Day “Priorità e finanziamenti per la ricerca sanitaria e biomedica in Europa” Roma, 18 luglio 2016;
- “Workshop di presentazione della Rete Nazionale sui Percorsi Oncologici” Roma, 14 novembre 2016.

## 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 rispondono ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute.

L'Ufficio gestisce, in stretta collaborazione con la Presidenza, le procedure relative all'accreditamento del piano formativo dell'Istituto per il sistema ECM (Educazione Continua in Medicina) al quale l'ISS aderisce in qualità di “Provider” dall'anno 2011. Gli eventi sono realizzati in collaborazione con altre strutture dell'ISS, Regioni, Aziende sanitarie locali e Aziende Ospedaliere, Università e istituzioni a carattere scientifico.

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2016 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno realizzato 149 eventi (inclusi 4 corsi FAD che hanno avuto inizio nel 2015 e sono terminati nel 2016); di questi, 79 eventi sono stati accreditati per l'ECM.

Per quanto riguarda l'attività di Educazione Continua in Medicina, nel corso dell'anno è stato realizzato il 54% degli eventi ECM programmati, con l'erogazione di 505.178 crediti formativi ECM. Il rapporto tra eventi ECM svolti sul totale di quelli programmati, benché superiore al target minimo del 50% previsto da AgeNaS per confermare l'accreditamento a Provider standard ECM, potrebbe essere notevolmente incrementato se le strutture dell'ISS potessero disporre di fondi istituzionali per la formazione.

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 6 ottobre 2016, l'ISS Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto la conferma della certificazione del Sistema Gestione Qualità a norma ISO 9001:2008 per l'anno 2017. L'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015, che prevede l'adeguamento del Sistema di Gestione Qualità entro il triennio, permetterà la semplificazione dello stesso già a partire dal corrente anno.

Introiti da Tariffazione Servizi a terzi: Nel corso dell'anno 2016 le aule ISS sono state utilizzate per eventi ospitati soggetti alla tariffazione dei servizi a terzi. È stato progettato e svolto un corso per l'Agenzia delle Dogane di Roma tariffato secondo tariffazione dei servizi a terzi.

## Ufficio Stampa

L'Ufficio Stampa nel 2016, secondo la Legge 150/2000, ha curato i rapporti con gli organi di stampa con l'intento di promuovere e divulgare l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 39 comunicati stampa e 81 Primi Piani, 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 1600 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

La Rassegna Stampa ha visualizzato 3300 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, con particolare interesse all'attività istituzionale per le competenze tecniche e scientifiche.

Nel 2016 è iniziata un'intensa collaborazione tra la Federazione Nazionale della Stampa (FNSI) e l'Ufficio Stampa, le tematiche trattate hanno abbracciato un ampio spettro degli studi e delle ricerche svolte dall'ISS. Sono stati organizzati 7 corsi tecnico-scientifici con un alto indice di crediti formativi per giornalisti professionisti iscritti all'ordine che, attraverso l'alto supporto scientifico delle relazioni ai corsi dei ricercatori dell'Istituto, hanno potuto conseguire una formazione particolarmente specifica nell'ambito della comunicazione scientifica.

I corsi tenuti hanno seguito i seguenti temi:

- "Tra privacy e diritto di cronaca";
- "Comunicare le Malattie Rare: aspetti scientifici e aspetti comunicativi";
- "Ambiente e salute: aspetti scientifici e aspetti comunicativi";
- "Bioterrorismo e biosicurezza: aspetti scientifici e aspetti comunicativi";
- "Vaccini e Vaccinazioni il ruolo dei media nella tutela della salute pubblica: aspetti scientifici e aspetti comunicativi";
- "Per una corretta comunicazione sulla Medicina di Genere: aspetti scientifici e aspetti comunicativi";
- "Trapianti e donazioni: aspetti scientifici e aspetti comunicativi".

L'Ufficio Stampa ha coordinato in collaborazione con il Ministero della Salute, nell'anno 2016, la *Newsletter del National Focal Point* dell'EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare.

La newsletter è dedicata alla sicurezza alimentare, il cui compito fondamentale è quello di favorire la circolazione delle informazioni, le iniziative, le novità, gli aspetti di rilievo, informando esperti e popolazione in generale su quanto si sta facendo per promuovere la salute attraverso la sicurezza degli alimenti e l'adozione di comportamenti e stili di vita salutari. Questo strumento offre inoltre una panoramica sulle pubblicazioni fatte dalla letteratura scientifica più rilevante e delle notizie fornite in merito all'argomento dalla stampa nazionale e internazionale. A riguardo, nell'anno, sono state prodotte 10 Newsletter.

La Tabella 4 esplica in numeri l'attività svolta dall'Ufficio Stampa nell'anno 2016.

Tabella 4. Attività svolta dall'Ufficio Stampa nel 2015

Tipologia di comunicazione	n.
<b>Redazione</b>	
Comunicati Stampa	39
Cartelle Stampa	5
Newsletter Focal Point	64
Sito web, Primi Piani	81
<b>Organizzazione eventi e corsi</b>	
Conferenza Stampa Bill Gates the Contribution of the Global Fund to Global Health within the Framework of the Agenda 2030	1
Corsi di formazione per giornalisti professionisti iscritti all'ordine	7
<b>Rassegna</b>	
Rassegna stampa articoli lavorati	35384
Primi Piani ISS	
articoli sulle testate	3314
di cui sulle maggiori testate	1163
articoli sulle testate nazionali	
<i>La Repubblica</i>	184
<i>Corriere della Sera</i>	109
<i>Avvenire</i>	105
<i>Sole 24 Ore</i>	79
<i>Il Messaggero</i>	60
<i>Il Giornale</i>	59
<i>La Stampa</i>	52
<i>Il Giorno-Carlino-Nazione</i>	50
<i>Il Mattino</i>	45
<i>Il Tempo</i>	45
<i>Il Fatto Quotidiano</i>	35
<i>Liberio Quotidiano</i>	35
<i>Il Secolo XIX</i>	28
<i>L'Unità</i>	18
<i>Free Press</i>	82
<i>Periodici</i>	177
Interviste audio e video	226
Agenzie di Stampa (Ansa, ADNK, Agi)	1638

## Unità di bioetica

L'Unità di Bioetica, conformemente alle funzioni che le sono attribuite, ha fornito consulenze e pareri al Presidente, ai Dipartimenti, ai Centri Nazionali e ai Servizi dell'ISS.

Il responsabile dell'Unità di Bioetica è membro del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), come rappresentante dell'ISS. Partecipa alle assemblee plenarie, ai gruppi di lavoro e alle riunioni. Ha collaborato alla redazione di tutti i documenti prodotti dal CNB durante l'anno. Ha svolto il ruolo di coordinatore in due gruppi di lavoro.

È vicepresidente del Comitato Etico dell'ISS e ne coordina le attività, in collaborazione con la Segreteria del Comitato stesso. Per il Comitato Etico dell'ISS svolge anche il ruolo di referente presso l'AIFA.

Ha partecipato, come delegato del European Committee on Blood Transfusion, al "Ad hoc working group on the prohibition of making a financial gain from the human body" del

Consiglio d'Europa, contribuendo alla redazione del documento "Guiding Elements for the interpretation of Article 21 of the Oviedo Convention". Il documento sarà formalmente adottato dal Consiglio d'Europa nel corso dell'anno 2017.

Ha fornito consulenze e pareri, mediante documenti scritti e interventi, a istituzioni con cui l'ISS ha rapporti istituzionali, tra cui il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità, l'Agenzia Nazionale per le Nuove Tecnologie, l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile (ENEA).

È intervenuto in audizione, come rappresentante dell'ISS, alla Camera dei Deputati nell'ambito della discussione di undici disegni di legge riguardanti "Norme in materia di consenso informato e di dichiarazioni di volontà anticipate nei trattamenti sanitari".

Presso la stessa Camera dei Deputati ha organizzato, congiuntamente all'Accademia Italiana del Codice di Internet (IAIC) e alla Fondazione Centro di Iniziativa Giuridica Piero Calamandrei, la giornata di studio "La ricerca su materiali biologici di origine umana. Giuristi e scienziati a confronto".

È membro della Pontificia Accademia per la Vita e partecipa ai lavori istituzionali e ai gruppi di lavoro.

È membro del Comitato Etico per la Ricerca Scientifica (CERS) della Libera Università Maria SS.ma Assunta (LUMSA) e del Comitato Etico "Lazio 2".

È intervenuto, come relatore inviato, al III International Congress on Responsible Stem Cell Research.

Svolge lezioni e relazioni su invito a congressi e convegni. Svolge attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni.

È membro del Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie, operante presso il Centro Nazionale Trapianti (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).

È membro dell'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA) dell'ISS.

Svolge il ruolo di reviewer per varie riviste internazionali, nonché di membro dei comitati editoriali di alcune riviste nel settore della bioetica.

Tra le numerose pubblicazioni durante l'anno, la maggior parte è in riviste scientifiche a livello internazionale, indicizzate e con impact factor.

Nel corso dell'anno 2016 è iniziata la riorganizzazione dell'Unità di Bioetica secondo il "Decreto 2 marzo 2016. Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'articolo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106".

## DIREZIONE GENERALE

L'attività dell'intero Istituto, nel 2016, è stata caratterizzata dall'entrata in vigore e dalla completa attuazione del nuovo *Regolamento di Organizzazione e Funzionamento* (ROF), adottato con decreto interministeriale del 2 marzo 2016.

Ne è risultato un Istituto completamente rinnovato e ridisegnato in tutte le sue strutture sia Tecniche Scientifiche che Amministrative.

Anche l'Area Amministrativa è stata infatti completamente riprogettata attraverso una differente articolazione delle competenze e attribuzioni delle due Direzioni Centrali.

La profonda riorganizzazione che ne è derivata è avvenuta in corso d'anno e dunque l'attività del 2016 ha conosciuto due distinte fasi di attività per entrambe le Direzioni Centrali.

Dopo le modifiche determinate dalla riorganizzazione e a partire dal giugno 2016 (Decreto presidente del 9 giugno 2016) la *Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali* è diventata *Direzione Centrale degli Affari Generali*, e le attività relative alle risorse umane sono passate alla *Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche* che a sua volta ha cambiato il suo nome in *Direzione Centrale delle Risorse Umane ed Economiche*.

## Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali (fase 1)

Da gennaio a settembre 2016, la *Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali* era così strutturata:

- Ufficio Affari legali
- Ufficio Affari generali, relazioni sindacali, servizi interni e formazione
- Ufficio Trattamento giuridico del personale
- Ufficio Trattamento economico, di previdenza e quiescenza
- Ufficio Selezione e reclutamento del personale e borse di studio.

### Ufficio I R.U. Affari Legali

Ai sensi dell'art. 23, comma 2-I del D.P. 24 gennaio 2003 e s.m.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 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.

L'attività difensiva e istruttoria ha avuto per oggetto:

- pignoramenti presso terzi nei confronti di dipendenti di ruolo e non dell'ISS, in questo caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c.;
- predisposizione di memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato;

- gestione dei sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex L. n. 990/69 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, in questo caso sono state predisposte numerose diffide.

L'attività sopra descritta ha comportato, in alcuni casi, il coinvolgimento dell'Avvocatura Generale dello Stato, con conseguente trasmissione alla stessa della relazione istruttoria corredata dalla pertinente documentazione.

L'Ufficio ha avviato tutte le procedure concernenti l'attività di recupero del credito nei confronti di Società che hanno proposto innanzi ai diversi Tribunali ordinari sez. Fallimentare istanza di approvazione del piano concordatario, con conseguente iscrizione al passivo dell'ISS.

Nel periodo in questione e nell'ambito del rapporto di collaborazione con l'Ufficio I RE, l'Ufficio ha provveduto a richiedere informazioni, su richiesta del Ministero della Salute Direzione Generale della Vigilanza sugli Enti e della Sicurezza delle Cure, relativamente a fermi amministrativi adottati dal predetto Dicastero nei confronti di soggetti terzi, al fine di verificare la sussistenza di rapporti di debito o di credito degli stessi con l'Ente e dandone successiva comunicazione al Ministero della Salute.

Ha fornito 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, in particolare l'Ufficio ha provveduto a predisporre i Decreti di nomina dei Tecnici verificatori, nonché a svolgere funzione di raccordo tra l'Organo giudicante e il Dipartimento competente per materia, al fine di ottemperare nelle modalità e nei termini indicati nelle ordinanze.

Non può essere trascurata la cospicua attività svolta nel corso dei mesi in merito al delicato incombente istruttorio ordinato a questo Istituto dal TAR Lazio sul ricorso RG 6314/13 ord. 1065/16 proposto da CODACONS articolo 32 c/MINAMBIENTE e altri (ENEL Civitavecchia), provvedendo ad interloquire con il Dipartimento di Ambiente e Connessa prevenzione primaria e con il Dipartimento di Tecnologia e Salute, coinvolti per materia nella questione.

L'unità ha espresso 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. In alcuni casi la scrivente ha provveduto a rispondere direttamente alle suddette istanze, in accordo con i Dipartimenti e/o Centri alle quali le stesse erano rivolte.

Nel corso del periodo preso in esame l'Ufficio ha, inoltre, relazionandosi con i Dipartimenti e/o Centri, nonché con la Direzione Generale, e con i competenti Uffici Amministrativi, fornito il supporto giuridico per la predisposizione delle risposte da trasmettere all'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute in ordine a diverse questioni.

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, dalla Presidenza, dai Dipartimenti e dai Centri.

L'Ufficio ha gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti e arbitrati") effettuando, ove espressamente previsto per effetto della vigente normativa.

L'Ufficio, inoltre, ha fornito consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

Il Dirigente dell'Ufficio, inoltre, ha fornito in virtù del ruolo conferitogli di capo segreteria del Direttore Generale, tutto il supporto necessario relativamente al Decreto sulla riforma degli Enti di ricerca, partecipando a numerose riunioni.

Per quanto attiene, poi, all'approvazione dei Registri per lo schema DPCM redatti ai sensi dell'art. 12, comma 11, del DL 179/2012 relativo ai sistemi di sorveglianza e ai registri come definiti al comma 10 del medesimo articolo, è stata assicurata la necessaria consulenza.

## Ufficio II R.U. Affari Generali, Relazioni Sindacali, Servizi Interni e Formazione

All'Ufficio II della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali sono assegnate le seguenti attribuzioni:

- affari generali e riservati; affari non attribuiti ad altri uffici;
- relazioni con le organizzazioni sindacali; coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei CCNL e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- protocollo Generale e Archivio;
- ufficio postale;
- sorveglianza e portinerie;
- ufficio del Consegnatario;
- sistemi telefonici.

L'Ufficio II R.U. si è dotato di manuali operativi redatti secondo la tecnica della procedura "in qualità". Questa regolamentazione costituisce un importante momento di razionalizzazione delle attività.

In particolare, sono state elaborate e sono tuttora vigenti le Procedure afferenti a:

- protocollo centrale (Procedura Generale sulla Gestione dell'Attività di Protocollazione, Procedura Operativa per la Posta in Entrata, Procedura Operativa per la Posta in Uscita, Titolario di Classificazione);
- controllo degli accessi in Istituto (Procedura Generale sulla Gestione dell'Accesso in Istituto, Procedura Operativa per il Personale della Sezione Sorveglianza e Controllo degli Accessi). Di questa procedura è in corso avanzato di elaborazione una nuova revisione;
- gestione dei Campioni (materiali biologici, pericolosi e non) recapitati all'ISS, nonché le necessarie Procedure "collaterali" quali l'Organigramma Nominativo, l'Elenco dei Responsabili e dei Sostituti e la Job Description, anche queste attualmente in revisione;
- procedura generale sull'utilizzo delle SIM e dei telefoni mobili di servizio in ISS", al fine di soddisfare le esigenze di comunicazione nonché di monitorare e contenere i costi di telecomunicazione.

Nel corso dell'anno è iniziata la revisione il nuovo Titolario di classificazione dell'ISS, che sostituirà quello attualmente in uso a seguito dell'entrata in vigore del DM 2 marzo 2016 "Approvazione del Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, numero 106". L'avvenuto riordino delle strutture interne dell'ISS ha comportato infatti ai fini della classificazione documentale la necessità di rivedere le classifiche del protocollo per la parte relativa agli acronimi con cui sono identificate le varie strutture dell'ISS.

L'Ufficio II RU ha inoltre collaborato con la Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, per definire gli aspetti operativi della nuova *Procedura informatica per l'accreditamento dei visitatori/ospiti presso l'Istituto Superiore di Sanità* tramite il Portale ISS (Procedura: *Check&In*).

Le attività in cui si articolano le citate attribuzioni dell'Ufficio II R.U. sono state descritte in dettaglio nelle Procedure "Elenco dei Responsabili e dei Sostituti" e "Job Description", già in vigore e in corso di continuo aggiornamento. In tali procedure è stato reso esplicito l'elenco delle attività gestionali e le modalità di esecuzione delle attività operative sottoposte a Sistema di Qualità, per le quali sono state individuate le Persone Responsabili nelle varie aree operative e i relativi Sostituti.

Nel corso dell'anno è stata garantita la regolare attività amministrativa-gestionale in tutti i settori di attività di competenza dell'ufficio.

Relativamente alla dematerializzazione dei procedimenti amministrativi l'Ufficio II R.U. ha già adottato in vari settori procedure che permettono l'eliminazione di una notevole produzione di carta. In particolare:

- È stata realizzata la completa dematerializzazione delle procedure conseguenti alla consegna dei Campioni di analisi in ISS.  
L'attività di registrazione e inoltro dei Campioni alla Unità Operativa che li deve analizzare costituisce la prima fase di una procedura che ha rilevanti aspetti sia per la tutela della salute pubblica, sia per gli interessi economici che possono essere coinvolti. Le fasi della procedura sono quindi state proceduralizzate e hanno sostenuto, con esiti positivi, audit internazionali.  
Al fine di ottimizzare tempi e risorse la registrazione viene effettuata su un database dedicato e, all'atto della registrazione, viene immediatamente e automaticamente inoltrata una mail con gli estremi della registrazione alla unità operativa che svilupperà l'analisi del Campione.
- Gli allegati pervenuti con mail alla Posta PEC dell'ISS vengono inoltrati alle caselle PEC delle singole strutture di competenza. Per rendere ulteriormente più efficace ed efficiente la trasmissione interna si sta studiando un sistema per cui le mail PEC del Protocollo Generale vengano protocollate automaticamente dal sistema informatico.
- È stata sostituita la modulistica cartacea relativa alle richieste di "assenze e permessi retribuiti" da parte del personale dipendente dell'ufficio, che inoltrano la richiesta in Segreteria tramite un modulo informatico.
- Nel settore del controllo accessi:
  - i dipendenti ISS trasmettono già in via informatica i dati relativi ai veicoli personali e alle richieste di ingresso in ISS nei giorni festivi/notturni;
  - è già operativa la nuova Procedura Check&In per la registrazione on-line dei visitatori/ospiti tramite il Portale ISS.
- In merito al Consegnatario, è stata predisposta una pagina web per la ricognizione dei beni assegnati a ciascun dipendente e per l'inoltro di eventuali segnalazioni.
- Nel settore delle Relazioni sindacali l'Ufficio II R.U. ha definitivamente dematerializzato le comunicazioni relative alle convocazioni sindacali sostituendo sia la comunicazione stessa, sia gli allegati con e-mail e testi trasmessi in formato pdf.

Nel corso dell'anno sono stati individuati nel dettaglio i procedimenti e i processi relativi alle competenze dell'Ufficio II R.U.

Le attribuzioni dell'Ufficio II RU non ricomprendono procedimenti propriamente detti, culminanti in un provvedimento amministrativo, atto autoritativo tipico e nominato e destinato a costituire, modificare o estinguere situazioni giuridiche.

Di seguito le descrizioni dei processi, intendendo per tali le sequenze di attività che culminano in atti non autoritativi relativi alle competenze dell'Ufficio.

#### *Contrattazione di secondo livello Relazioni con le Organizzazioni Sindacali*

L'Ufficio II R.U. cura le relazioni sindacali ai fini della contrattazione collettiva integrativa dell'ISS, in particolare attraverso le convocazione degli incontri sindacali, la verbalizzazione delle sedute sindacali e relativo inoltro alla Parte Pubblica e alle Organizzazioni Sindacali, la predisposizione del testo del contratto integrativo.

#### *Albo dell'ISS*

L'Ufficio II R.U. cura l'affissione all'Albo dell'ISS di bandi di selezioni pubbliche del personale o per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione, delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS, bandi di gare di appalto, l'elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS e altri avvisi di vario oggetto relativi all'ente.



L'Ufficio cura la Registrazione degli atti sul Registro dell'Albo ISS e la sua divulgazione al pubblico, il ritiro degli atti, la comunicazione dell'avvenuta affissione all'Albo e restituzione degli atti all'ufficio di competenza

#### *Ufficio del Consegnatario*

L'Ufficio del Consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni materiali e immateriali destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto. In particolare si occupa dell'inventariazione beni mobili (arredi per ufficio, materiale informatico, apparecchiature da laboratorio), la loro dismissione dei beni mobili (fuori uso, furto, ecc.), la gestione del magazzino (prodotti chimici, cancelleria e stampati, prodotti tecnici). Inoltre gestisce il servizio di somministrazione gas compressi e azoto liquido, il ghiaccio secco e il servizio lavaggio camici e abbigliamento da lavoro per il personale ISS

#### *Ufficio Postale dell'ISS*

L'Ufficio Postale ISS è addetto al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'ISS. In tale settore si rinvergono gli unici atti provvedimenti consistenti nel decreto di impegno di somme del relativo capitolo di spesa.

#### *Sezione Protocollo Generale e Archivio*

L'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale svolge i seguenti compiti:

- ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS;
- tenuta del Registro di protocollo informatico;
- gestione dell'Archivio Centrale dell'ISS, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e deposito dei documenti, nonché nel prelevamento degli stessi in base alle necessità dei dipartimenti e centri;
- ufficio Campioni per la ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge o per ricerche varie.
- Posta Elettronica Certificata (PEC)

L'elenco dettagliato dei processi è descritto sul "Portale Applicazioni ISS", alla voce "Albo ISS".

#### *Sezione Sorveglianza/Portinerie*

Sono operative 5 portinerie, di cui 4 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. Un sorvegliante è, inoltre, reperibile durante le ore notturne per gestire ogni sorta di emergenza (intrusioni, allarmi incendi, allagamenti, black-out elettrici, allarmi vari, consegne campioni urgenti da parte di Ospedali o NAS, gestione del centralino telefonico per chiamate in casi di suddette emergenze, ecc.). Sono altresì di competenza del servizio di sorveglianza le attività di controllo e sicurezza in occasione delle manifestazioni che si svolgono in Istituto e, più in generale, i sorveglianti adempiono ad esigenze aggiuntive straordinarie, disposte di volta in volta dai vertici dirigenziali dell'Istituto. Dal 2009 l'Ufficio II RU gestisce, inoltre, il Presidio serale e notturno delle Sedi dell'ISS dalle ore 20.00 alle ore 7.00 del giorno seguente.

L'elenco dettagliato dei processi è descritto sul "Portale Applicazioni ISS", alla voce "Albo ISS".

#### *Sezione Servizi di Telefonia*

L'Ufficio II R.U gestisce il servizio di telefonia fissa e mobile dell'ISS, compreso il servizio di centralino. Tra le attività:

- Apertura del Centralino dal lunedì al venerdì, in turni antimeridiani e pomeridiani
- Attivazione linee nazionali, internazionali e verso utenze mobili.

- Interventi di riparazione apparecchi telefonici fissi o per ripristino linea telefonica.
- Assegnazione utenze di servizio;
- Richieste di acquisto apparati di telefonia mobile;
- Richieste attivazione servizio di doppia fatturazione
- Studio dei criteri sulle modalità di utilizzo e di assegnazione degli apparati di telefonia mobile;
- Monitoraggio dei costi di telecomunicazione.

L'elenco dettagliato dei processi è descritto sul "Portale Applicazioni ISS", alla voce "Albo ISS".

#### *Gestione di specifici archivi relativi ai procedimenti trattati ordinariamente*

L'Ufficio II RU gestisce i seguenti archivi specifici:

- elenco cartaceo di tutti gli atti pubblicati all'albo ISS;
- agenda delle riunioni delle relazioni sindacali;
- contratti integrativi e materiali relativi;
- decreti a firma del Direttore Generale relativi alla cancellazione dei beni mobili dagli inventari.

### **Ufficio III R.U. Trattamento giuridico del personale**

L'Ufficio è articolato nei settori:

- settore giuridico;
- settore presenze;
- settore matricola.

#### *Settore giuridico*

È articolato nelle *specifiche aree di competenza* di seguito descritte:

- procedimenti riguardanti: comando mobilità distacco trasferimento cancellazione dai ruoli- collocamento fuori ruolo contingentamento del personale passaggi di fascia stipendiale.
- procedimenti riguardanti: autorizzazioni e comunicazioni relative al conferimento e allo svolgimento di incarichi extraistituzionali ai sensi dell'art. 53 DL.vo 165/ 2001 e s.m.e i. e 58 CCNL 21.02.2002.
- procedimenti riguardanti: fruizione del regime di part-time e dei benefici di cui alla Legge 104/1992 nonché procedure di rilevazione e inserimento dei permessi sindacali nel sistema informatico GEDAP Dipartimento della Funzione Pubblica.
- procedimenti riguardanti: denunce di infortuni sul lavoro e "in itinere" all'INAIL esercizio di azioni di rivalsa Rilascio di passaporti di servizio.

Le pratiche riguardanti la materia *de qua*, rivestono aspetti di particolare complessità e delicatezza. La normativa di riferimento, a fronte del verificarsi di eventi di infortunio sul lavoro o *in itinere* occorsi a dipendenti dell'Ente, pone, infatti, in capo all'Amministrazione, precisi obblighi di comunicazione (all'INAIL, al Commissariato di P.S. e alle ASL competenti territorialmente) da effettuarsi nel termine strettissimo di 48 ore, decorrente dalla comunicazione dell'accadimento da parte dell'interessato, pena l'applicazione, in caso di omissione, di rilevanti sanzioni anche economiche.

L'Ufficio è pertanto tenuto all'espletamento di articolate procedure che prevedono, tra l'altro, l'utilizzo di tassative modalità on-line per l'inoltro delle denunce all'INAIL.

In considerazione della rilevanza della materia e delle responsabilità, anche penali, previste in caso di omessa denuncia di infortunio, si è sempre assicurata la disponibilità di una unità di personale idonea a provvedere a tutti gli adempimenti, nei tempi e con le modalità previsti.

L'Ufficio ha curato, inoltre, la tenuta del Registro ufficiale degli infortuni, nonché 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. Ha collaborato altresì con l'Ufficio SPP fornendogli i dati e le informazioni concernenti gli infortuni verificatisi.

In particolar modo l'Ufficio ha esercitato azioni di rivalsa nei confronti delle compagnie assicuratrici finalizzate all'ottenimento del rimborso delle somme corrisposte dall'Ente ai propri dipendenti durante il periodo di assenza conseguente ad infortunio.

Al riguardo, si forniscono i seguenti dati:

- procedimenti riguardanti: fruizione dei permessi per diritto allo studio c.d. 150 ore, DPR 23.08.1988 n. 395 e art.16 CCNL 21.02.2002;
- procedimenti riguardanti: tenuta e aggiornamento del ruolo dell'Ente, conferme in servizio dei dipendenti, conto annuale;
- procedimenti riguardanti: espletamento delle procedure selettive ex artt. 52-53-54 CCNL 21.02.2002.

#### *Contenzioso del lavoro e procedimenti disciplinari*

Il contenzioso del lavoro riveste aspetti di particolare complessità e delicatezza ed è, pertanto, da annoverarsi tra le materie di maggiore rilevanza attribuite alla competenza dell'Ufficio III R.U.

La trattazione del contenzioso richiede inoltre il possesso di specifica professionalità tecnico-legale, tenendo anche conto 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.

Non si prescinde dal possesso di tale specifica competenza anche ove ci si avvalga del patrocinio dell'Avvocatura di Stato, dovendosi, anche in tal caso, predisporre adeguate e puntuali memorie difensive, articolate in punto di fatto e di diritto, onde consentire la difesa tecnica dell'Ente da parte dell'Avvocatura stessa.

Nel corso dell'anno 2016, il notevolissimo contenzioso insorto a seguito dei ricorsi proposti dal personale dell'Ente interessato alle procedure di stabilizzazione, sfociato anche in onerose procedure esecutive, ha visto particolarmente gravato l'Ufficio.

Relativamente a tali ricorsi, involgenti questioni di massima d'interesse generale e di non trascurabile rilevanza economica, si è reso, infatti, necessario un approfondito studio delle diverse questioni giuridiche sottese, anche alla luce dei pronunciamenti giurisprudenziali intervenuti da parte della Corte di Giustizia Europea.

L'Ufficio, anche nelle intervenute fasi esecutive, si è per lo più avvalso del patrocinio dell'Avvocatura di Stato, stabilendo con la stessa uno stretto e proficuo rapporto di collaborazione che, come accennato, non si è limitato da parte dell'Ufficio ad un mero supporto operativo atto a consentire la sola ricostruzione delle vicende fattuali sottese a ciascun ricorso, bensì si è concretato (come può riscontrarsi dalla documentazione agli atti) nella produzione di ampie memorie defensionali supportate dalla prospettazione delle valutazioni di carattere giuridico ritenute utili alla migliore difesa dell'Ente.

L'Ufficio ha inoltre curato direttamente procedimenti contenziosi ex art. 417 bis c.p.c., nonché la sottoscrizione di atti di transazione a mezzo di propri funzionari muniti di procura speciale.

In relazione ai procedimenti trattati, l'Ufficio ha sempre curato il necessario raccordo con gli uffici interni eventualmente competenti per i diversi aspetti coinvolti, (Ufficio IV R.U., Ufficio I R.E.) e in particolare con gli organi di vertice e con i legali di controparti.

Oltre al contenzioso riguardante la materia delle *stabilizzazioni*”, sono stati trattati ulteriori e importanti ricorsi vertenti su diverse questioni sempre demandate alla giurisdizione del Giudice del lavoro.

All’Ufficio III è attribuita anche la competenza all’espletamento di procedimenti disciplinari a carico dei dipendenti. Nel corso del 2016 si è dato avvio ad un procedimento trasferito, per il seguito, alla struttura divenuta competente a fronte del riordino dell’Ente.

#### *Settore presenze*

Si occupa, con riferimento a tutto il personale dell’Ente, del monitoraggio e della gestione amministrativa riguardante la posizione di ciascun dipendente in rapporto alla fruizione di: congedi ordinari, congedi parentali, congedi di maternità, congedi straordinari nonché di permessi a vario titolo previsti e disciplinati da disposizioni di rango legislativo e contrattuale. Si occupa, altresì, della gestione amministrativa relativa alla posizione del personale dell’Ente in rapporto ad eventi di malattia/ricovero, provvedendo all’acquisizione della relativa certificazione medica e alla richiesta di effettuazione di visite fiscali da parte delle competenti ASL.

Nel corso dell’anno 2016 l’Ufficio ha puntualmente curato tutti i procedimenti connessi all’applicazione degli istituti sopra delineati, nonché l’adozione dei provvedimenti conclusivi, mantenendo stretti rapporti con i diretti interessati, con le segreterie delle strutture di rispettiva appartenenza e con gli uffici amministrativi (interni ed esterni) coinvolti per gli effetti (segnatamente con l’ufficio del trattamento economico).

Si è proceduto, inoltre, ad un ulteriore rivisitazione della modulistica in uso, conformandola alle intervenute disposizioni normative. Si è provveduto alla predisposizione dei mandati di pagamento alle ASL di competenza a fronte delle effettuate di visite fiscali.

#### *Settore matricola*

L’Ufficio matricola, quale articolazione dell’Ufficio III R.U., rappresenta un centro di riferimento nodale.

Presso l’Ufficio matricola, infatti, 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.

L’Ufficio ha provveduto alla formazione e all’aggiornamento degli stati matricolari di ciascun dipendente, alla predisposizione del ruolo, al rilascio di badge di ingresso, in osservanza delle disposizioni direttoriali.

Ha provveduto altresì all’elaborazione del bollettino ufficiale e curato l’espletamento delle procedure finalizzate all’erogazione dei buoni pasto informatici.

L’attività del settore si concreta prevalentemente in operazioni materiali di acquisizione e registrazione informatica di dati, risulta, tuttavia, gravosa per la mole dei documenti oggetto di trattamento. 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.

Nel corso del 2016 l’Ufficio matricola ha proceduto ad una ricognizione dei soggetti a vario titolo ammessi alla frequenza in Istituto, provvedendo al mantenimento o al rilascio dei relativi badge di accesso previa verifica della sussistenza delle condizioni di ammissioni previsti.

Oltre alle attività innanzi esposte, più direttamente riferite agli adempimenti correlati ai propri compiti istituzionali, l’Ufficio, nel corso del 2016, ha provveduto ad elaborare appunti, relazioni, pareri richiesti sia dagli Organi di vertice, che dai diversi Uffici afferenti ad entrambe le Direzioni Centrali dell’Ente riguardo a questioni di trasversale interesse.

L’Ufficio ha fornito, inoltre, ogni supporto collaborativo al Responsabile per la trasparenza e l’anticorruzione.

## Ufficio IV R.U. Trattamento economico, di previdenza e quiescenza

L'anno 2016 è stato caratterizzato dalla transizione dal modello organizzativo, frutto del DPR n. 70/2001, a quello scaturito dal riordino, concretatosi con il DM 2.3.2016, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* il 15.4.2016, che sebbene non abbia dispiegato appieno i propri effetti, ha innescato molteplici iniziative per ottenere una progressiva realizzazione.

L'Ufficio è stato parzialmente coinvolto in tale fase di passaggio ma ha dovuto iniziare l'adattamento alla nuova realtà, soprattutto in finale di anno, conformando i processi alla differente impostazione contabile e preparando l'integrazione con i settori dell'altro Ufficio di prossima confluenza a seguito della revisione organizzativa. Ciò nonostante ha assicurato la precisa e tempestiva erogazione dei servizi di competenza, con la consueta trasparenza, affrontando gli aggravii operativi conseguenti al clima di crescente conflittualità dei dipendenti dell'Istituto.

Si presentano, quindi, di seguito i principali risultati dell'attività svolta dall'Ufficio.

### *Settore trattamento economico fondamentale*

In questo settore il personale ha svolto con puntualità il principale compito di assicurare l'erogazione delle retribuzioni, compito reso più complesso dagli episodici malfunzionamenti della piattaforma di gestione stipendiale.

Il settore, inoltre, dopo aver liquidato i contenziosi con esito avverso all'ISS, è stato costantemente impegnato nelle ricostruzioni di carriera per i periodi svolti a tempo determinato, effettuate per prevenire nuova conflittualità, con le connesse attività di calcolo, decretazione, elaborazione dati, e comunicazione.

Un ulteriore carico di lavoro affrontato riguarda il passaggio di fascia dei ricercatori e tecnologi, per i quali, individuati d'ufficio i dipendenti destinatari, è stato coinvolto il Comitato scientifico per l'accertamento dell'attività svolta e, acquisita la positiva valutazione, è stata completata la procedura con la decretazione e l'attribuzione economica.

### *Settore trattamento accessorio*

In questo settore, l'attività di rilevazione delle indennità e di liquidazione dei compensi è stata svolta con estrema puntualità, controllando il rispetto dei tetti stabiliti dalla contrattazione integrativa, pur nella consapevolezza delle prescrizioni ormai non più congrue con l'evoluzione della realtà operativa, essendo stato l'accordo decentrato sottoscritto nel 2010.

L'assenza di una contrattazione adeguata e di una certificazione dei fondi tempestivamente approvata, rappresentano perciò i problemi principali del settore che è anche appesantito dalla gestione del personale che opera in comando, il quale richiede un trattamento personalizzato in funzione dell'ente di provenienza.

### *Settore dei compensi e rimborsi per incarichi istituzionali*

Questo settore viceversa, ha potuto impostare il lavoro con regolarità, essendo ormai rinnovati e operativi gli organi, e ciò ha consentito di mantenere gli alti standard qualitativi raggiunti nelle precedenti annualità.

Un aggravio ulteriore è rappresentato dalla gestione economica degli incarichi al personale non dipendente presso il CNT, che iniziate per collaborazione istituzionale su poche unità, ha visto ampliarsi la platea dei destinatari costituendo un impegno non secondario.

### *Settore trattamento di previdenza e quiescenza*

Pur affrontando un diminuito numero di cessazioni per effetto della riforma Fornero, ha dovuto scontare un aumento dell'aspettativa di pensionamento, con continue richieste di calcolo di anzianità utile, attività svolta dando un supporto all'utenza per il calcolo dei periodi contributivi e per i riscatti e ricongiunzioni. Sono state anche avviate numerose pratiche

interlocutorie con l'INPS, conseguenti alla difficoltà di rapporti istituzionali con l'Ente previdenziale, che non prevede più un canale di dialogo con le pubbliche amministrazioni e impone l'utilizzo di piattaforme software del tutto obsolete.

#### *Settore delle gestioni economiche complementari*

In questo settore, infine, l'assistenza finanziaria ai dipendenti, le decurtazioni per assenze e le informazioni sui costi del personale hanno richiesto una costante disponibilità e orientamento all'utenza che hanno incontrato il gradimento dei destinatari.

I dati produttivi, che fanno rilevare la vastità dei compiti e l'entità dei risultati, sono schematizzati come segue.

#### *Trattamento economico fondamentale*

Gli emolumenti al personale dipendente hanno comportato le seguenti attività:

- gestione dei dipendenti su fondi di bilancio (1.613 per 10.369 emolumenti pagati)
- gestione dei dipendenti su fondi di progetto (299 per 1.807 emolumenti pagati).

Sono state poi ridefinite le spettanze economiche fisse dei dipendenti e relative disposizioni emanate:

- Attribuzione competenze livelli I III: 304
- Attribuzione competenze livelli IV VIII: 9
- Riconoscimento posizioni organizzative: 1

Il settore ha inoltre gestito il trattamento economico di 50 dipendenti presso CNT e CNS per 320 emolumenti pagati.

Il settore, inoltre, ha fornito un contributo decisivo nello studio e redazione del bilancio di previsione e nell'analisi della spesa.

Il settore, infine, ha controllato le anzianità in possesso di tutto il personale con qualifica di Ricercatore (livelli I III) individuando la fascia di appartenenza di ogni singolo dipendente e l'anno di maturazione per il passaggio alla fascia successiva.

#### *Trattamento economico accessorio*

Il settore, che cura il controllo e la liquidazione delle indennità accessorie, sulla base del fondo per il trattamento accessorio, e sulla base della certificazione annuale, ha pagato 12.869 indennità per 152 aggiornamenti SPT (lotti) svolto le seguenti attività:

Il settore ha inoltre elaborato la reportistica sull'utilizzo delle risorse e gestito il trattamento economico del seguente personale in comando:

- 8 Unità esterne presso ISS
- 11 presso CNT e CNS
- 15 Dipendenti ISS presso altri Enti

#### *Trattamento di previdenza e quiescenza*

La cessazione del rapporto di lavoro dei dipendenti ha dato luogo alle attività di seguito riportate:

- 100 Proiezioni pensione
- 9 Decreti cessazione rapporto lavoro
- 34 Prospetti PA 04
- 15 Prospetti TFS/TFR
- 2 Riliquidazione pensioni e TFS
- 3 Aggiornamento fascicolo pensione
- 22 Riscatti e ricongiunzioni.

Il settore ha prodotto, inoltre, 3 decreti per riconoscere i benefici ex art. 80 Legge 388/2000.

Sono state, inoltre, lavorate n. 40 pratiche interlocutorie con l'INPS, n. 20 verifiche conseguenti ad istanze di riscatto/ricongiunzione ed effettuate n. 10 proiezioni di anzianità contributiva con e senza riscatto di periodi utilizzabili.

Sono state espletate le procedure per la cancellazione dalla banca dati del Centro per l'impiego di 14 dipendenti ISS.

#### *Compensi e rimborsi per incarichi istituzionali*

Al settore afferiscono procedure di trattamento economico a diverso titolo, riguardanti sia dipendenti dell'Istituto che esterni con specifico incarico, articolate sui seguenti capitoli di bilancio:

- 104: Missioni per servizio (77)
- 157: Compensi per ispezioni marchio CE (7)
- 101: Compensi per ispezioni marchio CE (118)
- 122: Organi collegiali permanenti (37)
- 153: Comitati e altri organi istituzionali (13)
- 153: Commissioni di concorso (16)
- 101: Commissioni di concorso (11)
- 99: Commissario straordinario/Presidente (6)

Le liquidazioni sopra indicate hanno determinato gli oneri sotto riportati:

- 103: Organi collegiali permanenti (IRAP 9)
- 110: Organi collegiali permanenti (INPS 9)
- 103: Commissioni di concorso (IRAP 3)
- 110: Commissioni di concorso (INPS 1)
- 103: Incarichi a vario titolo (IRAP 13)
- 110: Incarichi a vario titolo (INPS 5)
- 169: Presidente (INAIL 3)

Un importante supporto viene fornito anche per liquidare incarichi al personale non dipendente presso il CNT e il CNS.

Nell'ambito del settore, inoltre, sono state liquidate a titolo di equo premio (cap. 112), anche n. 4 indennità (n. 3 mandati) per un importo di € 6.187,99 (IRAP n. mandato per € 525,97) INPDAP n. 1 mandato per € 1.497,50).

#### *Gestioni complementari*

Nel settore un ruolo di rilievo spetta all'assistenza finanziaria ai dipendenti:

- 13 operazioni con finanziarie
- 1 finanziamento INPS
- 120 riconoscimenti di assegni familiari

Ulteriore compito ha riguardato il calcolo e il versamento dei premi all'INAIL, per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro, con il seguente esito: 5 Mandati per un importo di € 366.855,46 (Cap. 169).

Nell'anno 2016, poi, l'Ufficio ha assolto l'incarico di operare le decurtazioni per malattie, per congedi parentali, per ore non lavorate, per scioperi e per part-time per un totale di 1.107 lavorazioni (n. lotti).

Per quanto attiene all'imposta regionale IRAP sul personale dipendente viene riportata l'attività per capitoli di bilancio:

- 103: 6 mandati pagamento per dipendenti ISS (€ 2.625.958,21)
- 141: 6 mandati pagamento per dipendenti CNT (€ 27.302,73)
- 142: 6 mandati pagamento per dipendenti CNT (€ 40.320,68)
- 143: 6 mandati pagamento per dipendenti CNS (€ 35.156,73)

Al settore è stata inoltre demandata la predisposizione di numerose tabelle e prospetti relativi alle previsioni di spesa e alle rilevazioni ex DL.vo 165/2001 (conto annuale) delle spese di personale.

## **Ufficio V R.U. Selezione e reclutamento del personale e borse di studio**

L'Ufficio ha consolidato i risultati conseguiti nel corso del 2015, portando a termine tutti i procedimenti di propria competenza nell'ambito delle specifiche attribuzioni che lo riguardano e ottemperando nei tempi stabiliti a ulteriori compiti assegnati nel corso dell'anno.

### *Concorsi e assunzioni a tempo indeterminato*

#### *Concorsi pubblici*

A seguito di quanto deliberato dal Consiglio di amministrazione riguardo la chiamata di idonei con il profilo di Operatore tecnico, è stata avviata la richiesta di autorizzazione da parte degli organi competenti.

Si è proceduto a regolarizzare con apposito contratto la situazione di una dipendente che ha stipulato il contratto individuale di lavoro (con il profilo di Ricercatore) a seguito della sentenza n. 15525 del 2011 del Tribunale civile di Roma Sez. I lavoro.

#### *Disabili (Legge 68/1999)*

Nel mese di maggio, come previsto da una circolare del Ministero del lavoro e delle Politiche sociali, si è proceduto alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all'anno 2015, secondo le modalità stabilite dal Ministero stesso.

I dati relativi sono stati inviati, tramite la procedura online.

Nel mese di dicembre 2013 il Consiglio di Amministrazione aveva approvato un piano pluriennale di assunzioni obbligatorie ex lege n. 68/99, al fine di coprire i posti da destinare al personale di cui alla medesima legge.

Detto piano è stato oggetto di apposita convenzione con la Provincia di Roma. In particolare per quanto concerne l'avviamento a selezione di n. 10 unità di personale appartenente alla categoria dei disabili, l'Ufficio Provinciale del lavoro ha trasmesso l'elenco dei relativi nominativi e nel mese di aprile, una volta espletate le opportune procedure, si è proceduto all'assunzione delle 7 unità risultate idonee.

Inoltre, ai sensi dell'art. 5 commi 4-quater e 4 sexies del DL.vo 368/2001 e dell'art. 7 comma 6 della Legge 125/2013, si è proceduto all'assunzione a tempo indeterminato di tre unità di personale di questo Istituto, con contratto a tempo determinato, riconosciute disabili e in possesso dei requisiti richiesti dalla normativa in questione, a seguito di espresse istanze. Nello specifico sono stati assunti 1 Ricercatore e 2 Collaboratori tecnici enti di ricerca.

#### *Contratti a tempo determinato*

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. 233 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto, gravanti sui progetti di ricerca e sui capitoli di Bilancio .

A tal proposito è il caso di segnalare la normativa di cui al decreto Legge 31 agosto 2013, n. 101, convertito con Legge 125/2013 che ha permesso il rinnovo di contratti a tempo determinato, oltre il quinquennio.

Per il personale dell'Istituto non in possesso dei requisiti di cui alla suddetta Legge 125/2013, questa Amministrazione ha proceduto al relativo rinnovo, in base al Contratto decentrato di ente firmato il 22 dicembre 2015 con cui è stato stabilito che sono prorogabili fino al 31 dicembre 2018 i singoli contratti di lavoro a tempo determinato del personale dipendente, non già prorogabili ai sensi dell'art. 1 comma 426 della Legge 190/2014, in essere alla data di



sottoscrizione dell'accordo medesimo, previo accertamento dell'esistenza della necessaria copertura finanziaria e sulla base delle vigenti disposizioni in materia di finanza pubblica e che la proroga è convenuta, ai sensi e per gli effetti dell'art. 19, comma 2 del DL.vo 81/2015.

#### *Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio*

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Dal 1° gennaio 2016 al 30 giugno 2016 non sono state assegnate nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, 34 borse di studio, assegnate negli anni 2013, 2014 e 2015, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

Sono state, altresì, deliberate dal Consiglio di Amministrazione, a seguito di parere favorevole del Comitato Scientifico, 9 attivazioni di procedure per l'assegnazione di borse di studio, e successivamente predisposti n.4 bandi di concorso.

#### *Procedure concernenti la trasparenza*

In merito alla trasparenza il sito internet dell'Istituto viene periodicamente aggiornato con i dati di competenza dell'ufficio.

L'Ufficio in questione ottempera agli obblighi di trasparenza concernenti la propria attività, come prescritto dal DL.vo 14 marzo 2013 n. 33. In particolar modo, provvede alla pubblicazione sul sito internet dell'Istituto di bandi di concorso a tempo indeterminato, selezioni a tempo determinato e borse di studio, inserendo, non appena perfezionati, tutti gli atti successivi inerenti le procedure (decreti di nomina delle commissioni esaminatrici, eventuali diari delle prove scritte e graduatorie di merito) l'Ufficio provvede, altresì, ad indicare per ciascun concorso o selezione il numero di assunti e la relativa data di assunzione.

#### *Creazione di specifici archivi relativi ai procedimenti trattati ordinariamente*

L'ufficio ha a disposizione archivi sia cartacei che informatici. In particolare conserva tutti i fascicoli generali (cartacei) delle procedure trattate, mentre per quanto concerne i titoli dei candidati, periodicamente procede alla restituzione dei titoli e allo scarto della documentazione cartacea presente nell'ufficio stesso, divenuta obsoleta, dopo aver attentamente esaminato gli atti e i documenti per i quali esiste l'obbligo di conservazione.

Per quanto concerne l'archivio informatico, questo Ufficio utilizza una procedura *ad hoc* su citrix, dove è possibile ricercare qualsiasi candidato che abbia fatto domanda, dal 1982 ad oggi, inserendo anche parte del nome. È possibile risalire ai candidati esclusi, non ammessi, vincitori e idonei dei concorsi inseriti, nonché ai componenti delle relative commissioni esaminatrici. È possibile inoltre stampare elenchi di vario genere, in particolare dei candidati per ogni singolo concorso in ordine alfabetico o numerico.

Nelle procedure correnti si sta procedendo all'utilizzo della scannerizzazione dei documenti da inviare agli uffici, eliminando in questo frangente una notevole produzione di carta.

Viene utilizzata la PEC nei rapporti con l'utenza privata e pubblica, anche se con l'utenza privata tale utilizzo stenta a decollare perché poco utilizzata dai privati stessi.

Per l'archiviazione digitale, nonché la firma digitale, si procederà ai relativi adempimenti una volta che sarà fornito il necessario supporto da parte degli uffici competenti allo scopo.

## Direzione Centrale degli Affari Generali (fase 2)

Nella seconda parte dell'anno (settembre-dicembre 2016), la nuova *Direzione Centrale degli Affari Generali* è stata così strutturata:

- Ufficio I Affari Generali;
- Ufficio II Contenzioso del lavoro e disciplinare. Applicazione normativa anticorruzione e trasparenza.

Nel settembre 2016 (decreti del Direttore Generale del 5/9/2016 n. 167/2016 e n. 168/2016) sono stati individuati e incaricati i Dirigenti degli uffici di livello dirigenziale non generale appartenenti alla nuova Direzione Centrale degli Affari Generali, che è diventata pienamente operativa.

È dunque evidente che l'attività dell'anno sia stata fortemente influenzata dai cambiamenti intervenuti ed è altrettanto chiaro che si sia reso necessario, in corso d'anno riprogrammare gli obiettivi e l'attività nel suo complesso.

Tutto è avvenuto, né poteva essere altrimenti, assicurando continuità alle strutture e passaggi di consegne e di competenze tra uffici, dirigenti e personale.

Nella piena collaborazione tra i due Direttori Centrali si è riusciti a garantire la piena e costante operatività di tutto il settore amministrativo assicurando una regolare e continua attività amministrativa e gestionale, senza creare particolari disagi o disservizi. Tale era sostanzialmente l'obiettivo che il Direttore Generale aveva definito come essenziale per l'intero anno.

Sempre nel 2016 è avvenuta una "rotazione di incarico" della figura del Responsabile della Prevenzione e della Corruzione (Delibera CDA n.6 del 28/4/2016) e l'incarico è passato dal Direttore Centrale delle Risorse Umane ed Economiche al Direttore Centrale degli Affari Generali.

Anche per tale importante funzione il passaggio è avvenuto senza interruzione delle attività, si sono garantite le scadenze previste dalla normativa in materia ed è stato avviato il necessario aggiornamento del Piano Triennale Anticorruzione, come prevede la legge.

L'attività, concretizzata nel 2016, secondo le diverse articolazioni temporali (I e II fase), risulta quella analiticamente relazionata dai Dirigenti di settore già in occasione della validazione della performance e di seguito riepilogata.

### Ufficio I Affari Generali

Per quanto riguarda le attività riferite al nuovo Ufficio I Affari Generali è stata effettuata una prima ricognizione delle attività in corso e delle problematiche emergenti riferite in particolare alla gestione del protocollo dell'Ente.

In merito, nel rilevare la necessità di adeguamento del sistema di protocollo alla normativa vigente, sono stati avviati tutti i contatti prodromici all'adozione di un nuovo sistema di protocollo informatico. Il Dirigente ha altresì preso atto dell'assenza di un Massimario di scarto documentale, fondamentale ai fini della ricognizione della tipologia di atti e documenti prodotti dalle diverse strutture amministrative e tecnico-scientifiche, nonché ai fini delle attività di protocollazione e definizione del Titolare. In merito, ha avviato i contatti e le ricognizioni documentali utili ad una prima elaborazione di detto Massimario, di cui l'Ente deve necessariamente dotarsi.

Per quanto riguarda la materia dell'accesso agli atti, il Dirigente responsabile, attenendosi ai compiti assegnati all'Ufficio dal DM 2/3/2016, ha predisposto un database informatico per la registrazione delle diverse istanze e si è reso comunque disponibile, oltre i limiti delle

competenze delineate da detto regolamento, a fornire a seguito di intervenuta specifica richiesta, consulenza giuridica in merito.

In materia di benessere del personale oggetto di interventi normativi, è stato dato avvio alla ricostituzione del Comitato Unico di Garanzia nell'ambito dell'ISS.

## **Ufficio II Contenzioso del lavoro e disciplinare. Applicazione normativa anticorruzione e trasparenza**

All'Ufficio II della Direzione Centrale degli Affari Generali sono assegnate le seguenti attribuzioni:

- Contenzioso del Lavoro;
- Procedimenti Disciplinari;
- Problematiche relative al Mobbing;
- Supporto all'Organismo Indipendente di Valutazione;
- Adempimenti per la trasparenza, incompatibilità, conflitto di interessi e anticorruzione;
- Infortuni INAIL;
- Richieste risarcimenti danni per assenze dei dipendenti dovute ad infortuni causati da responsabilità di terzi.

### *Contenzioso del Lavoro*

Tra le competenze di nuova attribuzione dell'Ufficio rientra il contenzioso del lavoro.

In tale ambito l'Ufficio ha proseguito la trattazione delle controversie pendenti dinanzi alla competente Autorità Giudiziaria, ed ha preso in carico i nuovi ricorsi che sono stati, *medio tempore*, presentati.

L'attività di cui sopra ha comportato il preliminare studio della controversia, predisponendo, tra l'altro, per tutti i ricorsi trattati:

- un rapporto circostanziato, corredato di tutta la documentazione ritenuta rilevante, nel caso del patrocinio garantito dalla competente Avvocatura dello Stato;
- nel caso di controversie per le quali si consente la costituzione in giudizio della Amministrazione attraverso propri funzionari, si è proceduto alla redazione della comparsa di costituzione e risposta ex art. 416 e 417 bis c.p.c. con la successiva comparsa in giudizio per la difesa della Amministrazione.

L'attività sopra descritta, con particolare riferimento al primo punto ha richiesto ripetuti e frequenti contatti con l'Avvocato dello Stato di volta in volta incaricato, al fine di individuare, congiuntamente, la migliore linea di difesa della Amministrazione e di ridurre il rischio di soccombenza dell'Ente nella controversia.

Nel periodo di riferimento (tenendo conto dell'avvicendamento tra il vecchio e il nuovo ufficio competente *ratione materiae*), l'ufficio ha redatto n. 3 rapporti per la Avvocatura dello Stato e n. 6 comparse di costituzione.

Con riguardo ai contenziosi curati dall'Ufficio nel 2° semestre 2016 e nel 2017 si sono ottenute n. 3 pronunce favorevoli in primo grado e nei processi conclusi 1 pronuncia parzialmente favorevole in appello ed 1 pronuncia sfavorevole in riassunzione dopo sentenza della Cassazione del 2016.

Il Dirigente responsabile ha presenziato a n. 37 udienze, sia in primo grado che in appello.

Si fa presente da ultimo che l'Istituto è stato interessato da una serie consistente di ricorsi collettivi (ricorsi che, nel 2016, hanno coinvolto circa duecento unità di personale precario) volti ad ottenere l'accertamento della natura subordinata dei rapporti di lavoro svoltisi in regime di collaborazione coordinata e continuativa e l'accertamento della illegittima reiterazione dei

contratti a tempo determinato, con la conseguente richiesta di conversione del rapporto a tempo indeterminato ovvero, e, in subordine, il risarcimento del danno.

#### *Procedimenti disciplinari*

Nel periodo di riferimento sono stati avviati procedimenti disciplinari nei confronti di 3 dipendenti.

Tali procedimenti si sono articolati, in conformità con la normativa di riferimento, nella contestazione degli addebiti, nella audizione personale del dipendente, e nella valutazione degli elementi acquisiti nel corso della istruttoria.

#### *Problematiche relative al mobbing*

Con riferimento a tale specifica competenza, occorre precisare che si tratta di una attività in corso di definizione, dopo la introduzione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento e per la quale non sono state adottate specifiche iniziative da parte dello scrivente Ufficio.

#### *Supporto all'Organismo Indipendente di Valutazione*

Conformemente a quanto disposto dall'art. 14, comma 9 del DL.vo n. 150/2009, è stata individuata, presso l'OIV, la struttura tecnica permanente prevista dalla disposizione citata. Tale Struttura, istituita tramite Decreto del Direttore Generale n. 175/2016 del 26/9/2016, è presieduta dallo scrivente, in qualità di Direttore dell'Ufficio contenzioso del lavoro e disciplinare, e costituita tra l'altro da tre dipendenti in servizio presso lo stesso Ufficio.

La Struttura ha collaborato con l'OIV dell'Istituto con particolare riferimento agli adempimenti in tema di *performance*, garantendo, tra l'altro, la acquisizione, presso le Strutture scientifiche e amministrative in cui si articola l'Ente, delle informazioni necessarie per dare compiuta attuazione alle disposizioni in materia di ciclo di gestione della performance.

#### *Adempimenti per la trasparenza, incompatibilità, conflitto di interessi e anticorruzione*

In tale particolare ambito, l'Ufficio ha collaborato con il Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza, a garantire l'aggiornamento delle sezioni del sito "amministrazione trasparente", in conformità con quanto stabilito dal DL.vo 33/2013 e successive modifiche e integrazioni.

L'attività in questione, inoltre, si è articolata anche nel contributo fornito per la predisposizione del Piano Anticorruzione adottato dall'Ente e deliberato dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 9/2/2017.

In data 15 settembre 2017 è stata posta alla attenzione del Presidente e del Direttore Generale, per il successivo inoltro al Consiglio di Amministrazione, la bozza del testo recante il "Regolamento concernente gli obblighi di pubblicità e trasparenza in attuazione del DL.vo n. 33 del 14/03/2013 come modificato dal DL.vo n. 97/2016". Il documento integra e specifica le disposizioni di Legge e deve essere letto in coordinamento con la specifica sezione dedicata alla trasparenza contenuta nel vigente Piano Triennale di Prevenzione della Corruzione (PTPC) adottato con deliberazione n. 1 allegata al verbale n. 14 della seduta del Consiglio di Amministrazione del 9/2/2017.

Analogamente l'Ufficio ha fornito il proprio contributo per la redazione del Codice di Comportamento dei dipendenti dell'Istituto, recante anche una specifica disciplina sul conflitto di interesse; il documento è stato sottoposto dapprima al Comitato Scientifico dell'Ente e poi al Comitato Etico per le relative osservazioni/integrazioni.

Successivamente, si è proceduto alla trasmissione dello stesso alle Organizzazioni sindacali, ai dipendenti dell'Ente e agli stakeholder esterni attraverso la pubblicazione sul sito internet della Amministrazione del testo con invito alla partecipazione.

Scaduta la fase di consultazione si è proceduto, recepite le osservazioni pervenute, a sottoporre il testo così modificato al Presidente e al Direttore Generale al fine di esaminare le osservazioni/proposte per verificarne il contenuto ed eventualmente recepirle.

Piano della Performance 2017/2019 da integrare con il già deliberato Piano Triennale anticorruzione e trasparenza Con riferimento a tale specifico adempimento, si è proceduto alla predisposizione del Piano e, a completamento di tale fase, il documento sarà sottoposto al Consiglio di Amministrazione per la relativa approvazione.

#### *Pratiche infortuni INAIL*

A seguito dell'entrata in vigore del Nuovo Regolamento dell'ISS, sono confluite nell'Ufficio II della Direzione degli Affari Generali le competenze relative agli infortuni sul lavoro e "in itinere" nonché alle malattie professionali del personale ISS.

In particolare l'Ufficio II DRAG ha gestito:

- le denunce all'INAIL delle pratiche relative ad infortuni e malattie professionali in tutte le sue fasi procedurali;
- la tenuta dei relativi Registri e tabelle per la rilevazione dei dati relativi al settore.

In fase di avvio della nuova competenza è stata predisposta una procedura descrittiva dell'intero iter della pratica di infortunio e sono stati predisposti fac-simili per la Gestione della corrispondenza con l'INAIL e il Servizio Prevenzione e Protezione dell'ISS.

#### *Richieste risarcimenti danni per assenze dei dipendenti dovute ad infortuni causati da responsabilità di terzi*

A seguito dell'entrata in vigore del Nuovo Regolamento dell'ISS sono confluite nell'Ufficio II della Direzione degli Affari Generali le competenze relative alle azioni di rivalsa a seguito di infortunio dovuto ad incidente non attribuibile alla responsabilità del dipendente. L'azione di rivalsa consiste nella richiesta alla compagnia assicurativa di risarcimento del danno subito dall'ISS in qualità di datore di lavoro per le retribuzioni corrisposte durante il periodo di mancata fruizione della prestazione lavorativa da parte del dipendente infortunato, assente per malattia.

In particolare l'Ufficio II DRAG ha provveduto a:

- creazione di un archivio informatico delle pratiche relative alle azioni di rivalsa;
- gestione dell'intero iter della pratica fino all'avvenuto rimborso delle somme dovute o in caso di mancato accordo con le compagnie assicurative all'inoltro della pratica all'Ufficio Legale dell'ISS.

## **Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche (fase 1)**

Si rappresenta che nel 2016 l'Ente si è trovato in una fase di transizione determinata dal completamento del complesso processo di riordino avviato con il DL.vo 106/2012, recante "Riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute, a norma dell'art. 2 della Legge 4 novembre 2010, n. 183", con il quale è stata disposta tra l'altro l'adozione da parte dell'Istituto del proprio Statuto, documento che è stato definitivamente adottato con Decreto 24 ottobre 2014 pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 18/11/2014.

Non possono sottacersi, inoltre, le modifiche introdotte dall'approvazione del Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Ente (di seguito "ROF", decreto 2 marzo 2016) che, in conformità a quanto disposto dal nuovo Statuto, ha determinato una riorganizzazione di tutte le strutture dell'Ente, da quelle Amministrative a quelle Scientifiche.

Alla Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, che coordinava gli Uffici di:

- Bilancio;
- Affari Fiscali;
- Convenzioni;
- Contratti;

è stato demandato anche il coordinamento delle attività relative al reclutamento del personale a tempo indeterminato e a tempo determinato e il trattamento giuridico ed economico dello stesso.

## **Direzione Centrale delle Risorse Umane ed Economiche (fase 2)**

La Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche ha cambiato denominazione in *Direzione Centrale delle Risorse Umane ed Economiche*, e coordina i seguenti Uffici:

- Bilancio, ragioneria e affari fiscali;
- Trattamento giuridico ed economico del personale a tempo indeterminato e determinato;
- Reclutamento, borse di studio e formazione;
- Contratti;
- Progetti e Convenzioni.

La scrivente Direzione, nel corso del 2016, ha adempiuto alla gestione delle attività ad essa demandate, in particolare:

- disponendo il controllo formale sugli atti di impegno di spesa, sui pagamenti e sulle riscossioni;
- garantendo, inoltre, il costante supporto alla attività del collegio dei revisori relativamente all'esercizio del controllo sulle attività dell'ente e sui fatti economici e contabili;
- gestendo i rapporti con l'Istituto di credito incaricato del servizio di tesoreria dell'Ente;
- elaborando i documenti di bilancio e provvedendo agli adempimenti previsti dalla normativa fiscale e previdenziale;
- attuando gli obblighi in materia di contratti, servizi e spese in economia, contratti all'estero, curando la realizzazione degli adempimenti previsti dalla vigente normativa. In tale contesto, ha proceduto all'espletamento di procedure centralizzate aperte, ristrette e negoziate per l'aggiudicazione di beni, di servizi e di lavori, nonché alla stipulazione dei relativi contratti e alla tenuta dell'albo dei fornitori dell'Istituto;
- stipulando convenzioni e/o progetti, curando gli adempimenti amministrativi conseguenti, ivi compresi la partecipazione a consorzi e fondazioni, predisponendo i documenti per i tavoli sindacali, in materia di personale "non strutturato", e ridefinendo le procedure di ingresso del personale e dei visitatori nel comprensorio dell'Istituto.

Tali attività sono state assicurate coordinando le attività degli Uffici incardinati nella scrivente Direzione (Ufficio Bilancio, Ragioneria e Affari Fiscali, Ufficio Contratti e Ufficio Progetti e Convenzioni).

L'emanazione, nel marzo del 2016, del nuovo Regolamento di Organizzazione e Funzionamento dell'Istituto ha, altresì, determinato l'adozione di attività "trasversali", necessarie per dare esecuzione ai suoi principi informatori. Tra questi si ricorda l'individuazione di due soli Centri di Responsabilità Amministrativa (CRA) con contestuale previsione di un modello strutturale c.d. "accentrato".

In particolare, sono state predisposte:

- linee guida per l’attività contrattuale;
- linee guida per l’attivazione di corsie convegni;
- manuale procedurale per l’acquisto di beni e servizi;
- manuale procedurale per missioni.

In tale ottica si è predisposto il bilancio di previsione per l’anno 2017, in ottemperanza a quanto disposto dal DL.vo 91/2011 “Disposizione recanti attuazione dell’articolo 2 della Legge 31 dicembre 2009, n. 196, in materia di adeguamento e armonizzazione dei sistemi contabili”, procedendo alla rielaborazione del piano dei conti integrato di cui al DPR 132/2013; sono state poste in atto le azioni preliminari all’adozione del nuovo sistema informatico per la gestione contabile, che possa rispondere ai criteri del nuovo bilancio ivi compresa la definizione delle modalità e della tempistica necessaria per la migrazione dei dati contabili.

A Tali attività si affianca la collaborazione attivata con il Consiglio Nazionale delle Ricerche per il “riuso” delle procedure amministrativo-contabili dallo stesso elaborate (SIGLA), ai sensi del precitato DL.vo 91/2011.

Tutto ciò premesso, si relaziona (così come già rappresentato per la validazione della Performance) sulle attività demandate dei singoli Uffici della scrivente Direzione, ricordando che l’Ufficio del Trattamento Giuridico ed Economico del Personale a Tempo Indeterminato e Determinato e quello del Reclutamento, Borse di Studio e Formazione sono stati inseriti nell’organigramma solo nel settembre del 2016.

La scrivente si è, per tali strutture limitata a ricognire l’attività svolta dalle stesse procedendo (come si relazionerà dettagliatamente in seguito), quale nuova attività al coordinamento delle procedure per il reclutamento dei Direttori delle Strutture tecnico-scientifiche ai sensi del più volte citato ROF.

Per l’Ufficio del Trattamento Giuridico ed Economico del Personale a Tempo Indeterminato e Determinato, da settembre 2016 si è privilegiata l’analisi della materia relativa i fondi accessori, ripristinando le necessarie interlocuzioni coi competenti dicasteri, propedeutiche alle certificazioni richieste dai sistemi normativi di riferimento.

## **Ufficio I Bilancio, ragioneria e affari fiscali**

Si riassumono, di seguito, le principali attività svolte nel corso del 2016:

*Miglioramento dei tempi di pagamento da parte dei creditori dell’ente (servizi a terzi) anche attraverso la formulazione di apposite proposte organizzative*

Al fine di migliorare i tempi di riscossione dei crediti collegati all’attività resa in regime di attività commerciale e ridurre le precedenti morosità, è stata modificata nel corso dell’esercizio 2016 la relativa procedura, dando seguito al servizio richiesto solo ed esclusivamente a fronte del riscontrato versamento in entrata del corrispettivo previsto in fattura.

Per quanto concerne l’attività istituzionale è stata perfezionata la redazione di linee guida finalizzate alla razionalizzazione e alla semplificazione dell’attività svolta dai Dipartimenti, d’intesa con gli Uffici centrali.

*Monitoraggio dei termini di pagamento dei fornitori al sensi del DL.vo n. 231/1992 e s.m.i.*

In conformità con le previsioni indicate dalla normativa di settore e nel rispetto delle scadenze trimestrali, sono stati pubblicati sul sito dell’Ente alla sezione Amministrazione trasparente Pagamenti delle amministrazioni Indicatore di tempestività dei pagamenti, i tempi medi di pagamento relativi agli acquisti di beni, servizi e forniture.

*Residui attivi e passivi: perseguimento dell'adozione di monitoraggio e miglioramento degli interventi già in atto, finalizzata alla riduzione dei relativi stanziamenti.*

Si rappresenta che gli stanziamenti relativi ai residui attivi e passivi iniziali, esistenti a inizio anno, hanno continuato a registrare una notevole riduzione.

#### *Fatturazione elettronica*

È proseguito il monitoraggio di tutte le fatture passive pervenute all'Istituto, nonché di quelle attive da quest'ultimo emesse, allo scopo di supportare le strutture dipartimentali nella non sempre agevole lettura e comprensione delle prime e nella corretta compilazione delle seconde.

L'Ufficio, in possesso delle adeguate credenziali di accesso, ha potuto, altresì, condurre una utile attività di coordinamento e controllo delle fatture in entrata, operando all'evenienza come struttura di smistamento di documenti contabili individuando la competenza alla ricezione in casi dubbi e, in particolare modo, in quelli in cui la fattura era stata inviata genericamente ma in modo comunque accettato dal Sistema di Interscambio alla struttura contrassegnata in *default* come protocollo centrale ISS.

È stato, inoltre, implementato un sistema di archiviazione e conservazione sostitutiva, a norma di legge, dei documenti contabili sopra descritti, realizzato mediante accordo con la società GPI detentrica del sistema informatico di fatturazione elettronica in uso e designando la INFOCERT SpA, *leader* del settore, quale intermediario abilitato per la conservazione dei documenti mediante le funzioni di versamento e di richiamo, per gli utilizzi previsti, della stessa documentazione già oggetto di conservazione.

È, altresì, allo studio, in necessaria sinergia con altre strutture amministrative dell'Istituto, l'individuazione di un sistema generalizzato di conservazione a norma che coinvolga non solo le fatture ma anche una vasta congerie di documentazione in particolare rappresentata da ordini di acquisto e documenti contrattuali.

#### *Supporto compilazione modello 730/4*

L'Ufficio ha continuato a fornire supporto all'utenza interna finalizzato alla esatta compilazione del modello 730/4, da inviare in telematico a cura del lavoratore entro il mese di luglio 2016.

In una ottica di fattiva collaborazione, in molti casi detta attività si è tradotta in vera e propria compilazione del relativo dichiarativo reddituale.

#### *Controllo di regolarità fiscale*

Il controllo di regolarità fiscale ha coinvolto la verifica della corretta applicazione della normativa in materia di imposta di bollo con particolare finalizzazione agli ordini di acquisto, effettuati sia nell'ambito del mercato elettronico della pubblica amministrazione (MEPA) sia, nei casi consentiti, al di fuori di esso. La riforma del codice degli appalti pubblici (art. 32 DL.vo 50/2016) ha previsto che in caso di procedura negoziata ovvero per gli affidamenti di importo non superiore a 40.000 euro la stipulazione possa avvenire mediante corrispondenza secondo l'uso del commercio consistente in un apposito scambio di lettere, da effettuarsi anche tramite posta elettronica certificata o strumenti analoghi; pertanto, a far data dal mese di aprile 2016 (decorrenza iniziale del nuovo codice), non si è dato ulteriore corso all'applicazione dell'imposta fuori campo MEPA in ragione del fatto che in questi casi la stipulazione avviene mediante corrispondenza commerciale e tale modalità, come noto, determina l'applicabilità del bollo solo in caso d'uso (all. A, parte II, art.24 DPR n. 642/72). È, inoltre, continuata l'attività di monitoraggio in relazione agli ordini effettuati su piattaforma MEPA, in considerazione dell'orientamento espresso in merito dall'Agenzia delle entrate con Risoluzione n. 96/2013.



È stato, infine, curato l'assolvimento dell'imposta di bollo sulle fatture attive emesse in elettronico dall'Istituto, mediante la particolare procedura prevista dall'art. 6 del DM 17 giugno 2014, ovvero mediante versamento complessivo dell'importo dovuto, con utilizzo del modello F24, da effettuarsi entro 120 gg. dalla chiusura dell'esercizio 2016. L'Ufficio ha puntualmente rispettato detto termine.

## **Ufficio II Trattamento giuridico ed economico del personale a tempo indeterminato e determinato**

*Elaborazione dell'organigramma del proprio Ufficio con specificazione delle nuove competenze per settori e, per ciascun dipendente, degli incarichi da assegnare*

L'ufficio è stato strutturato secondo un modello organizzato per settori omogenei, aggregando le unità di personale ritenute necessarie alle principali linee di competenza.

La definizione delle attribuzioni per settore prevede una modalità di lavoro per "team operativi" che, senza far venir meno le responsabilità individuali, consente la condivisione delle conoscenze, l'integrazione delle procedure e la sostituibilità dei dipendenti, con la conseguente miglior efficienza produttiva.

Si riportano i vari settori, con le relative attribuzioni:

- stato giuridico e rapporto di lavoro: ruolo del personale, aspettative, comandi e distacchi e fuori ruolo, progressioni di carriera, incarichi esterni e istituzionali, part-time;
- congedi, assenze e orario di servizio: verifica giustificativi assenze, visite fiscali, recuperi orario, provvedimenti di congedo, riduzioni di orario, permessi Legge 104, permessi di studio;
- retribuzione fondamentale: attribuzione stipendi, progressioni economiche, retribuzione periodica fissa, versamento contributi, decurtazioni economiche, ritenute fiscali;
- trattamento accessorio: attribuzione indennità, liquidazione indennità, certificazione fondi, retribuzione personale in comando;
- cessazioni dal servizio e procedure previdenziali: provvedimenti cessazione, definizione posizioni pensionistiche e di quiescenza, benefici previdenziali, riscatti e ricongiunzioni;
- gestioni economiche complementari: versamenti IRAP, prestazioni creditizie, ritenute sindacali, assegni familiari, premi INAIL, missioni, liquidazioni organi collegiali e liquidazioni incarichi istituzionali;
- matricola del personale: inizializzazione dipendenti, conservazione fascicoli del personale, aggiornamento anagrafe, rilascio tessere, buoni pasto, redazione stati matricolari.

*Integrazione delle procedure o delle fasi procedurali seguite e analisi delle possibilità di sviluppo delle attività del nuovo Ufficio*

Sebbene in mancanza del passaggio delle consegne non sia stato ancora possibile avere contezza delle procedure adottate nelle attività che, dal vecchio Ufficio III R.U., affluiscono alla nuova struttura, è stata condotta tuttavia una sommaria analisi, basata sulle conoscenze generali dei compiti svolti per la gestione del personale.

Le possibili aree di integrazione sono:

- stato giuridico e rapporto di lavoro;
- congedi, assenze e orario di servizio;
- retribuzione fondamentale;
- trattamento accessorio;
- gestioni economiche complementari;
- cessazioni dal servizio e procedure previdenziali;

– maricola del personale.

Si evidenzia che è possibile migliorare processi in termini di efficienza, conseguente alla maggiore linearità delle procedure, e soprattutto alla maggiore informatizzazione, strada che deve essere perseguita e accentuata per assicurare una crescita futura dei parametri di risultato.

*Adempimenti relativi all'attuazione del nuovo Regolamento dell'ISS per quanto concerne le competenze dell'ufficio e predisposizione dei relativi atti regolamentari*

L'emanazione e l'attuazione del ROF non completa gli atti regolamentari previsti dal nuovo statuto dell'ISS, dovendosi approvare anche i regolamenti per il personale e per l'amministrazione e la finanza.

In tale quadro considerate le attribuzioni dell'Ufficio, si ritiene particolarmente importante disciplinare la materia del personale, al cui scopo è stata predisposta una bozza di regolamento.

Il criterio adottato nella redazione è stato di tipo conservativo, senza modifiche all'attuale assetto, risultante dalla stratificazione di principi e di norme ormai consolidate nel tempo, in un ambito, tra l'altro, già pesantemente occupato dalla disciplina legislativa, dai contratti collettivi e dalle interpretazioni giurisprudenziali, mirando, piuttosto, a raccogliere in un corpo unico e coordinato le vigenti disposizioni.

Con la produzione del documento di cui sopra, può affermarsi che l'obiettivo è stato pienamente conseguito.

Deve conclusivamente aggiungersi che l'emanazione del DL.vo 218/2016, in materia di semplificazione delle attività degli EPR, lascia prevedere una ulteriore stagione di adattamenti regolatori, nel cui contesto si propone di superare una incongruenza rilevata nel ROF, con l'accorpamento in un unico servizio di due distinte funzioni: il controllo di gestione e l'informatica. Si suggerisce di cogliere l'opportunità anzidetta per assestare l'organizzazione separando la gestione informatica (servizio prevalentemente tecnico) dalla funzione di pianificazione e reporting (controllo di gestione), che comporta analisi a supporto degli organi di vertice, istituendo un apposito servizio, dedicato anche al monitoraggio delle evidenze utili alla misurazione delle *performance*.

## **Ufficio III Reclutamento, borse di studio e formazione**

### *Disabili - Legge n. 68/1999*

Ai sensi dell'art. 5 commi 4-*quater* e 4-*sexies* del DL.vo 368/2001 e dell'art. 7 comma 6 della Legge 30 ottobre 2013, n. 125, nonché della Legge 68/1999, l'Ufficio ha proceduto all'assunzione a tempo indeterminato di 8 unità di personale di questo Istituto con contratto a tempo determinato, riconosciute disabili e in possesso dei requisiti richiesti dalla normativa in questione, a seguito di espresse istanze. Nello specifico sono stati assunti: 3 Ricercatori, 4 Collaboratori tecnici enti di ricerca e 1 Operatore tecnico.

### *Contratti a tempo determinato*

In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia, l'Ufficio ha provveduto al rinnovo di 218 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto, gravanti sui progetti di ricerca e sui capitoli di Bilancio.

A tal proposito, si segnala la normativa di cui al DL 31 agosto 2013, n. 101, convertito con Legge 30 ottobre 2013 n. 125 che ha permesso il rinnovo di contratti a tempo determinato, oltre il quinquennio.

Per il personale dell'Istituto non in possesso dei requisiti di cui alla suddetta Legge 125/2013, l'Ufficio ha proceduto al relativo rinnovo, in base al Contratto decentrato di ente firmato il 22 dicembre 2015 con cui è stato stabilito che sono prorogabili fino al 31 dicembre 2018 i singoli contratti di lavoro a tempo determinato del personale dipendente, non già prorogabili ai sensi dell'art. 1 comma 426 della Legge 190/2014, in essere alla data di sottoscrizione dell'accordo medesimo, previo accertamento dell'esistenza della necessaria copertura finanziaria e sulla base delle vigenti disposizioni in materia di finanza pubblica e che la proroga è convenuta, ai sensi e per gli effetti dell'art. 19, comma 2 del DL.vo n. 81/2015.

Si è proceduto all'assunzione di 1 idoneo con il profilo di CTER a tempo determinato, a seguito di chiamata idoneo di una selezione espletata precedentemente e di 16 assunzioni di vincitori di pubbliche selezioni con il profilo di Ricercatore.

Nel II semestre 2016 sono state indette 11 selezioni a tempo determinato: 1 Primo tecnologo, 1 Tecnologo, 6 CTER, 3 Operatori tecnici.

Sono state, altresì, indette selezioni per 23 unità di personale a tempo determinato per il profilo di Ricercatore, gravanti su progetti di ricerca.

#### *Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio*

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Dal 1° agosto 2016 al 31 dicembre 2016 sono state assegnate 4 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, 23 borse di studio (assegnate negli anni 2013, 2014 e 2015), essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

Sono state, altresì, deliberate dal Consiglio di Amministrazione, a seguito di parere favorevole del Comitato Scientifico, 7 attivazioni di procedure per l'assegnazione di borse di studio, per cui l'Ufficio ha successivamente predisposto 6 bandi di concorso, in quanto 1 richiesta di attivazione è stata ritirata.

#### *Procedimenti e processi relativi alle competenze svolte dall'ufficio dirigenziale assegnato*

Ai sensi dell'art. 23 comma 2 del decreto del Presidente dell'Istituto del 24/1/2003, concernente norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS, l'Ufficio VI Selezione e reclutamento del personale e borse di studio aveva le seguenti attribuzioni "adempimenti necessari per il reclutamento del personale di ruolo e atti relativi alle assegnazioni di servizio; adempimenti inerenti le forme di impiego flessibile del personale; adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio".

Con il nuovo ROF, l'Ufficio è chiamato a occuparsi anche della formazione, in particolare, della gestione giuridica e contabile dei corsi di formazione.

Nello specifico, ha cominciato a gestire l'attività istruttoria inerente: l'iscrizione ai corsi presso la Scuola Nazionale dell'Amministrazione, l'iscrizione a corsi di formazione specifica ad iniziativa individuale, l'emissione dei mandati di pagamento, il conguaglio tra somma impegnata e liquidata su SCI (sistema contabile integrato), l'eventuale decreto di disimpegno, l'organizzazione di corsi *in house* effettuati da docenti interni, la predisposizione di attestati di partecipazione e docenza e relativa consegna, la realizzazione di un *report* sintetico nel quale si valuta l'evento formativo nella sua globalità.

L'Ufficio ottempera, altresì, agli obblighi di trasparenza concernenti la propria attività, come prescritto dal DL.vo 14 marzo 2013 n. 33. In particolar modo, provvede alla pubblicazione sul sito *internet* dell'Istituto di bandi di concorso a tempo indeterminato, selezioni a tempo determinato e borse di studio, inserendo, non appena perfezionati, tutti gli atti successivi

inerenti le procedure (decreti di nomina delle commissioni esaminatrici, eventuali diari delle prove scritte e graduatorie di merito); l'Ufficio provvede, altresì, ad indicare per ciascun concorso o selezione il numero di assunti e la relativa data di assunzione.

*Conclusione dei procedimenti concernenti gli avvisi di selezione per la nomina dei Direttori di dipartimento/centro*

A seguito della riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute di cui al DL.vo 106/2012 e all'approvazione del nuovo statuto dell'ISS di cui al DM 24/10/2014, ai sensi dell'art. 11

del ROF, sono state indette tramite appositi avvisi a firma del Presidente le selezioni comparative per il conferimento incarico di direttore di dipartimento/centro dell'Istituto medesimo a tempo determinato della durata di triennale, rinnovabile.

A seguito della delibera del Consiglio di Amministrazione, l'Ufficio ha proceduto, oltre a dare supporto alle Commissioni esaminatrici, al controllo di legittimità degli atti delle medesime. Inoltre, dopo l'approvazione da parte del Consiglio di Amministrazione degli atti delle commissioni esaminatrici, ha proceduto alla predisposizione dei decreti delle relative graduatorie e del conferimento incarico ai Direttori di Dipartimento/Centro interessati.

Ai fini della trasparenza, l'Ufficio ha, inoltre, provveduto a pubblicare nel sito *web* dell'Istituto i *curricula* dei partecipanti a dette selezioni, come previsto dal comma 4, art. 11 del regolamento sopra indicato e successivamente i decreti di graduatoria e conferimento incarico dei Direttori di Dipartimento/Centro interessati.

*Adempimenti relativi all'attuazione del nuovo regolamento dell'ISS per quanto concerne le competenze dell'ufficio e predisposizione dei relativi atti regolamentari*

Alla luce della nuova competenza attribuita al nuovo Ufficio, in materia di formazione, si è provveduto a fare il passaggio di consegna con la struttura che gestiva la materia in precedenza e si sono messe in atto tutte le procedure per poter gestire gli eventuali corsi.

Si è provveduto alla stesura della bozza del Regolamento concernente il reclutamento del personale e il conferimento delle borse di studio di questo Istituto.

## **Ufficio IV Contratti**

*Predisposizione degli atti propedeutici alla programmazione biennale degli acquisti di beni e servizi di cui alla Legge di stabilità 2016*

Con riferimento a tale obiettivo, si sottolinea che l'obbligo della programmazione biennale degli acquisti di beni e servizi è stato introdotto dall'art. 1, comma 505 della Legge di stabilità 2016 limitatamente agli "acquisti di beni e di servizi di importo unitario stimato superiore a 1 milione di euro" e che l'art. 21, comma 6 del nuovo Codice ha ridotto notevolmente tale soglia prevedendo che "il programma biennale di forniture e servizi e i relativi aggiornamenti annuali contengono gli acquisti di beni e di servizi di importo unitario stimato superiore a 40.000 euro".

Il programma biennale è stato predisposto nei modi di legge, fermo restando che l'elenco delle acquisizioni di forniture e di servizi d'importo superiore ad un milione di euro che l'Istituto inserisce nella programmazione biennale è stato comunicato al Tavolo tecnico dei soggetti di cui all'art.9 del DL 66/2014 convertito in Legge n.89/2014.

*Collaborazione con gli uffici competenti in tema di adempimenti connessi all'adozione del mandato informatico*

Si è proceduto, di concerto con l'Ufficio di ragioneria, alla definizione delle modifiche da apportare al sistema contabile integrato e all'adozione del tracciato informatico

indispensabile al recepimento del flusso informatico da parte dell'Istituto di credito Tesoriere in considerazione delle richieste tecniche imposte in materia dall'ABI.

Restano da definire con la Banca Tesoriere tutte le modalità di gestione del flusso di ritorno proveniente, tempo per tempo, dal medesimo tesoriere unitamente ad ogni eventuale "anomalia".

#### *Verifica del rispetto dei termini di pagamento dei fornitori (DL.vo 192/2012 e successive modifiche e integrazioni)*

Con riferimento a tale obiettivo, nel 2016, si è garantito il rispetto dei termini imposti dalla norma in commento. I tempi medi di pagamento sono, infatti, inferiori al termine di 30 gg. dall'emissione della fattura, come desumibile dalla rilevazione pubblicata sul sito dell'Istituto dall'Ufficio di Ragioneria dell'Ente.

## **Ufficio V Progetti e convenzioni**

### *Progetti di ricerca*

Si è 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 2013 (nove progetti di Ricerca Finalizzata per un finanziamento complessivo di € 7.396.148,88 di cui due programmi di rete e un progetto rivolto ai Giovani Ricercatori, due Progetti Estero, un progetto cofinanziato dall'industria e tre "ordinari", per un finanziamento complessivo di € 6.030.503,00).

Si è, altresì, gestita l'attività di proposta progettuale, nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata 2016 (fondi esercizio finanziario 2014-2015).

Per quanto attiene i finanziamenti AIRC, a seguito di partecipazione da parte dei ricercatori dell'istituto alla *call for proposal 2015*, il Consiglio direttivo AIRC ha approvato il finanziamento di otto progetti di ricerca e di due unità operative coinvolte in programmi di ricerca multicentrici *5permille*, per un finanziamento complessivo, per l'anno 2016, di € 1.187.999,50.

Per quanto attiene ai *Progetti Europei*, è proseguita l'attività di supporto ai ricercatori, nella fase di presentazione delle varie call, tra cui si cita il *Third of Community Action in the Field of Health* (2014-2020).

### *Programma comunitario di ricerca e sviluppo "HORIZON 2020"*

Si è proseguita l'attività di formazione inerente la regolamentazione del detto programma come anche la predisposizione dell'iter giuridico-amministrativo dei progetti presentati, e la gestione dei 18 progetti di cui l'Istituto è risultato aggiudicatario.

### *Reti nazionale e internazionali supporto alla partecipazione dell'istituto nella creazione di strutture di eccellenza permanenti (EATRIS-BBMRI-ECRIN), della Joint Research Unit (GARR) e di IATRIS.*

Con riferimento a tale obiettivo, l'Ufficio si è adoperato per apportare un valido contributo, con lo scopo ultimo di ottenere ulteriori finanziamenti per la ricerca.

### *Attività brevettuale*

Infine, si rappresenta che l'Ufficio ha continuato a gestire gli adempimenti inerenti il mantenimento, la difesa e la prosecuzione delle invenzioni brevettate dall'Istituto. L'Ufficio ha altresì, fornito supporto agli inventori dell'Istituto che abbiano conseguito un'invenzione nell'ambito delle svolgimento di attività di ricerca. Ha predisposto accordi di valorizzazione commerciale e di gestione interistituzionale, provvedendo a consolidare alcune

collaborazioni per la ricerca scientifica con importanti istituzioni italiane e straniere. Ha, infine, curato gli accordi sottoscritti con partner italiani ed esteri per il trasferimento tecnologico delle proprietà intellettuali.

## **Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori**

Per quanto concerne le strutture amministrative e l'Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori (UGTPSL), si riassumono qui di seguito le attività svolte nel corso del 2016.

Le attività svolte dalla UGTPSL sono illustrate nella seguente relazione suddivisa in tre parti: la prima riguarda le attività espletate relativamente ai finanziamenti ex art. 20 Legge 67/88 ricevuti dall'Istituto, la seconda riguarda le attività svolte relativamente a quanto richiesto nella Nota DG 10/6/2016-0001007, mentre, la terza rendiconta circa quanto svolto per la conduzione ordinaria degli immobili dell'Istituto e dei relativi impianti nonché per quanto riguarda le attività svolte relative al Servizio di Prevenzione e Protezione (SPP).

### **Parte I - Finanziamenti ex art. 20 Legge 67/88**

#### *Interventi finalizzati al Consolidamento dei piani B e C dell'Edificio Principale (II Stralcio)*

L'intervento costituisce parte di un'opera finalizzata alla restituzione, con opportuni interventi di consolidamento a tutte le strutture portanti dell'Edificio Principale, dell'originaria capacità a sopportare sollecitazioni statiche cui sono assoggettate anche in considerazione dei forti sovraccarichi accidentali che si devono prevedere in virtù dei cambiamenti che si sono verificati nel corso degli anni sia nella destinazione d'uso degli ambienti che nella dotazione, in termini di qualità e quantità, delle attrezzature scientifiche e di laboratorio nonché di conferire anche una certa capacità resistente in relazione a possibili eventi sismici. Il costo totale preventivato ammonta € 9.000.000,00 ed è stato suddiviso in più stralci.

Il I Stralcio finanziato con DM 28/3/2006 per un importo di € 2.470.000,00 si sono conclusi nell'ottobre 2012 ed ha avuto per oggetto il consolidamento delle fondazioni e del piano interrato (Livello A).

I lavori relativi al II Stralcio finanziato con DM 16/5/2006 per un importo di € 4.000.000,00 interesseranno i livelli B e C dell'Edificio Principale avendo cura di suddividerli in lotti funzionali, temporalmente distinti l'uno dall'altro, allo scopo di permettere lo svolgimento, se pure in maniera limitata e ridotta, delle attività che si espletano all'interno dei locali dei due livelli. Il consolidamento riguarderà:

- le volte e i paramenti delle strutture verticali, mediante sarcitura di tutte le lesioni;
- le partite murarie portanti, mediante l'iniezione di pasta cementizia;
- le piattabande di tutti i vani interni ed esterni, mediante l'inserimento di coppie di putrelle a doppio T muniti di tiranti costituiti da barre metalliche filettate.

Gli interventi prevedono, a corollario di quello principale, le attività di smantellamento e di ripristino edile e impiantistico nonché i lavori di facchinaggio per lo spostamento temporaneo degli arredi e delle attrezzature e il successivo loro riposizionamento allo stato originale.

L'appalto dei lavori è stato affidato alla società Monaco S.p.A., ai sensi dell'art. 55 del DL.vo 163/2006, con procedura aperta mediante aggiudicazione a corpo con criterio del

prezzo più basso e il contratto, ai sensi del comma 2, lettera b), art. 53 del DL.vo 163/2006, e aveva per oggetto la progettazione esecutiva e l'esecuzione di lavori sulla base del progetto definitivo dell'amministrazione aggiudicataria. La procedura si è conclusa con l'aggiudicazione provvisoria il giorno 25 giugno 2015.

Il relativo contratto è stato sottoscritto, dopo l'espletamento dei controlli di legge e intervenuta l'efficacia dell'aggiudicazione definitiva, in data 22/10/2015 per un importo di € 1.956.839,09 + IVA.

In data 1 febbraio 2016, è stato dato l'avvio alle procedure relative alla predisposizione del progetto esecutivo da parte della società aggiudicataria.

In data 30 giugno 2016, la società Monaco S.p.A. ha consegnato il Progetto esecutivo.

Si è provveduto ad attivare la fase per la Verifica e Validazione del progetto presentato attivando una procedura c.d. "sotto soglia" ai sensi di quanto disposto dall'art. 36 del DL.vo n. 50/2016. Con contratto del è stata sottoscritto con la Società SEIPRO S.r.l. l'espletamento del servizio di Assistenza al RUP per la fase di verifica del Progetto Esecutivo di che trattasi. È in corso tale fase.

*Interventi finalizzati alla sicurezza (DL.vo 81/2008). Importo complessivo finanziato: € 5.000.000,00*

Di seguito, le attività concluse e/o in corso di esecuzione.

- Ristrutturazione degli impianti elettrici e illuminazione di emergenza Edificio Principale. Gli interventi prevedevano l'adeguamento degli impianti elettrici di una prima quota dei locali dell'edificio Principale. I lavori sono stati aggiudicati alla società Elettrobeton Sud S.r.L. con la quale è stato sottoscritto in data 10/6/2014 un contratto per un importo di € 522.394,23 + IVA e sono stati ultimati il 28/9/2015. Di seguito, sono state svolte le procedure per il rilascio del collaudo che è avvenuto in data 11/2/2016.
- Lavori di adeguamento normativo e funzionale delle cabine elettriche MT/BT dell'Istituto. I lavori sono stati aggiudicati alla società Amatucci S.r.L. con la quale è stato sottoscritto in data 27/1/2015 un contratto per un importo di € 604.822,62 + IVA e sono stati ultimati il 23/10/2015. Di seguito, sono state svolte le procedure per il rilascio del collaudo che è avvenuto in data 29/2/2016.
- Lavori relativi all'ottenimento in deroga del CPI per l'Edificio Principale e per la Biblioteca d'Istituto da parte del Comando Provinciale dei VV. F. di Roma. Le procedure di appalto sono state svolte durante l'anno 2015 e in data 24 marzo 2016 si è proceduto alla aggiudicazione definitiva in favore della società SO.EN. S.r.L. per un importo di € 847.498,47 + IVA. Successivamente, si è proceduto a svolgere le attività di legge per il controllo dei requisiti finalizzati alla redazione del contratto d'appalto.

*Nuova finalizzazione delle economie di gara relative al Consolidamento Statico dell'Edificio Principale (I Stralcio) e agli interventi per l'edificio di Giano Della Bella*

Relativamente alle somme derivanti dalle economie risultanti dai lavori consolidamento statico dell'edificio Principale (I Stralcio), disponibile da ottobre 2013, e che ammonta a € 540.000,00 comprensivo del 5% a carico dell'Istituto e dalle economie derivanti il finanziamento dei lavori per l'Edificio di Giano della Bella (Finanziamento) ammontanti a € 330.000,00 comprensivo del 5% a carico dell'Istituto verranno nuovamente finalizzati per dar copertura al quadro degli interventi, in via di definizione, relativi alla realizzazione di un "Polo Laboratori Alto Isolamento P3" contenente all'interno n° 4 laboratori con alcuni servizi ad esso connesso da allocare nelle immediate vicinanze. L'ubicazione di questo servizio, prima individuato al piano A dell'Edificio Principale, è stato previsto nei locali dove attualmente è ubicato il Magazzino Chimici che, pur essendo un piano completamente interrato, ben si adatta alle norme di igiene ambientale proprio per le sue caratteristiche di completo isolamento

dall'esterno. La realizzazione di questo servizio determinerà due benefici: la chiusura di tutti i laboratori P3 ora presenti ai vari piani dello dell'Edificio Principale, liberando spazi di qualità da destinare ad ambienti di lavoro e risolvere definitivamente il problema connesso al controllo e alla sorveglianza degli accessi ad aree con pericoli di contaminazione. L'intervento prevede anche lo spostamento della Sorveglianza Sanitaria presso il livello A dell'edificio 16. Lo studio di fattibilità per la parte riguardante il nuovo polo è stato affidato all'ing. Paolini dell'IFO S. Galliciano mediante convenzione tra l'Istituto e l'amministrazione dello stesso IRCSS e coordinate dallo scrivente. In data, l'ing. Paolini ha consegnato gli elaborati documentali e grafici di sua competenza che unitamente alla parte riguardante lo spostamento della Sorveglianza Sanitaria affidata al RUP individuato per l'intera procedura, arch. Stefano costituiranno il documento necessario per la richiesta del rifinanziamento e del conseguente avvio della procedura per la realizzazione.

#### *Realizzazione della sede del "Centro Operativo per l'allocazione e la Gestione degli Organi" del Centro Nazionale Trapianti*

Nell'ambito di nuove competenze assunte dal Centro Nazionale Trapianti, che prevede un'attività operativa H24 con la finalità di gestione delle urgenze che si verificano nelle liste di attesa per l'allocazione degli organi presso i centri trapianto, si è reso necessario l'individuazione di un sito all'interno dell'ISS in grado di ospitare la suddetta attività la quale coinvolgerà una unità operativa costituita da almeno 12 professionisti del settore che si alterneranno nell'arco delle 24 ore. I lavori di demolizione e ricostruzione, appaltati per un importo di € 347.385,62 + IVA, sono terminati in data 11/4/2016. Nel corso del mese di ottobre è stato eseguito il collaudo e l'edificio è stato messo in esercizio. Tutte le attività di vigilanza sulla esecuzione dei lavori è svolta dall'Ufficio di Direzione Lavori composta da n. 1 Dirigente Tecnologo (DL), da n. 1 Tecnologo (Direttore Esecuzione in Sicurezza) e n. 1 Architetto CTER, tutti della UGTPSL. Il RUP è lo scrivente Direttore UGTPSL.

Tale iniziativa è supportata e sollecitata dal Ministero della Salute che, per tal fine, ha previsto la costituzione dei fondi necessari.

## **Parte II - Riordino e riorganizzazione dell'Istituto a seguito del nuovo Regolamento di Organizzazione e Funzionamento**

A seguito della pubblicazione del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento, il Direttore Generale con Nota DG 10/6/2016-0001007 ha prefissato tra gli obiettivi 2016 ad individuare, attraverso apposita progettazione, soluzioni idonee consentire l'ottimale utilizzazione degli spazi atti ad ospitare le risorse umane e strumentali e, conseguentemente, ad avviare la programmazione dei necessari interventi di natura logistica.

Con Nota del 27/10/2016 Prot. N. 1931/LPM, è stata trasmessa alla Direzione Generale una relazione, completa di elaborati grafici, concernente "Nuovo ROF: Ipotesi Re-Distributive Spazi d'Istituto".

## **Parte III - Attività relative alla conduzione e alla manutenzione delle strutture d'Istituto e dell'SPP**

#### *Settore Tecnologico Manutentivo*

Il settore si compone del Direttore, il Dirigente Tecnologo ing. Mancini, coadiuvato da 1 Tecnologo, da 13 CTER e 8 OPTER.



Le attività relative alla sola manutenzione ordinaria degli impianti elettrici, idraulici, elevatori e antincendio sono espletate attraverso il contratto attivo, mediante adesione Consip, con la società Manital S.p.A. Interventi di manutenzione straordinaria

Per le manutenzioni ordinarie dei restanti impianti (termico, condizionamento, acqua distillata) sono state attivati vari contratti mediante procedure di gara con altrettanti Operatori Economici. In particolare, per quanto riguarda la manutenzione degli impianti di condizionamento, la copertura finanziaria è garantita da capitoli di bilancio non di competenza della UGTPSL.

Fondamentalmente, le attività manutentive dell'istituto (fatte salve quelle minime del tipo programmato mirate alla verifica, controllo della componentistica e conduzione laddove prevista come per il termico e il condizionamento) è del tipo "a guasto", intervenendo, quindi, alla comparsa della problematica con i conseguenti disagi per le attività d'Istituto.

Si evidenzia che il finanziamento iscritto per l'anno 2016 sul Capitolo di competenza (il 137) del Bilancio d'Istituto ammontava a € 850.000,00, notevolmente più bassa di quella indicata dallo scrivente in sede di formazione del bilancio di previsione (€ 3.391.600,00). Somma, questa, quasi del tutto assorbita dal citato contratto Manital (per circa € 510.000,00) finalizzando la somma rimante per far fronte, oltre all'attivazione delle altre attività manutentive, alle emergenze che si sono manifestate durante l'esercizio del 2016.

Per quanto concerne la manutenzione edile, non è stato possibile attivare un servizio dedicato, rimandando gli interventi laddove si sarebbero presentate eventuali necessità.

Le attività di manutenzione sono altresì anche se in minima parte assolte dal personale OPTER della UGTPSL tra i quali, ad oggi, risultano idonei per tali attività un idraulico, due elettricisti e un serramentista.

Tutte le attività manutentive sono gestite dal sistema informatico GRIUT, sistema informatizzato realizzato *in house* con la collaborazione della UGTPSL per la gestione delle richieste di manutenzione da parte degli utenti dell'istituto e del relativo iter fino alla loro conclusione. Il sistema (partito nel giugno 2013 ha registrato per l'anno 2016 n° 1.601 annotazioni) prevede un primo passaggio dal SPP per stabilirne le priorità in termini di ricaduta sulla sicurezza delle persone e sulla salvaguardia del patrimonio immobiliare dell'istituto. La restante parte della procedura è seguita dal personale CTER del settore (n° 8 unità). Tale procedura, ha consentito, viste le esigue risorse economiche a disposizione, di poter garantire gli interventi rilevatesi più urgenti.

L'UGTPSL, provvede, mediante la turnazione del personale, alla copertura delle attività tecniche e di segreteria nell'arco della giornata lavorativa dalle ore 7:30 alle ore 19:30, e negli orari extra lavorativi, compreso i giorni festivi, attraverso la reperibilità mediante apparati di telefonia mobile.

Il Settore provvede, inoltre, alla tenuta delle seguenti banche dati:

- Agenzia del Demanio PTIM. Fabbisogno degli interventi manutentivi D.L. 98/2011.
- MEF-BDAP monitoraggi opere pubbliche D.L. 29/12/2011 n.229. Registrazione e invio e aggiornamento dati di appalti di lavori a cadenza trimestrale.
- MIBAC verifica dell'interesse culturale dei beni immobili ex art.12 DL.vovo 42/2004 sugli edifici del compendio ISS.
- ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale) SINANET. Dichiarazione sui gas fluorati ad effetto serra ai sensi dell'Art. 16 comma 1 del DPR 43/2012. Registrazione e invio dati relativi all'anno precedente, entro maggio.
- MIT-SIMOI Anagrafe opere incompiute DM 42/2013. Registrazione e aggiornamento annuale degli elenchi entro marzo di ogni anno.

### *DOGE*

La UGTPSL provvede alla gestione di tutte le richieste che pervengono dai vari dipartimenti e/o centri dell'Istituto per l'attivazione delle procedure così dette "DOGE", termine con cui vengono richiamate le disposizioni impartite con Decreto della Direzione Generale circa l'acquisizione di beni, servizi e lavori che trovano copertura sui capitoli di spesa degli stessi dipartimenti/centri. Nel corso del I semestre 2016 sono state attivate n. 12 procedure DOGE seguite dagli CTER della UGTPSL in qualità di RUP singolarmente individuati.

### *SPP*

Il Servizio di Prevenzione e Protezione coordinato dal Responsabile della Sicurezza, *ad hoc* nominato, provvede ad adottare tutte le procedure che sottendono agli obblighi in capo al Datore di Lavoro previsti dalla normativa vigente in materia di sicurezza e salute degli ambienti di lavoro, la Legge 81/08. Per tutti gli aspetti tecnici e procedurali relativi a tali obblighi, si rimanda alla/e relazione/i del responsabile della Sicurezza.

Circa le attività gestionali e procedurali necessarie al funzionamento del servizio, l'Unità ha provveduto all'acquisizione di beni e servizi, tra i quali:

- Medico Competente;
- Dosimetria;
- Analisi Cliniche;
- Presidi emergenza;
- Dispositivi Protezione individuale.

### *Settore Amministrativo*

La UGTPSL è dotata di un Settore Amministrativo composto da n° 3 unità di personale che sovrintende a tutte le attività a carattere amministrativo dell'Unità, tra le quali:

- assistenza amministrativa per tutte le fasi relative alle procedure di acquisizione di beni, servizi e forniture (bandi di gare, disciplinari amministrativi, pubblicazioni, ordini, MePA, controllo amministrativo requisiti partecipanti alle gare anche su supporto informatico con abilitazione sulle piattaforme web degli enti certificatori, stipula dei contratti ecc.);
- predisposizione dei decreti della Direzione UGTPSL;
- assolvimento di quanto previsto in termini di trasparenza e pubblicità delle procedure;
- assolvimento di quanto previsto dalle vigenti normative in materia di anticorruzione;
- gestione contabile relativa ai capitoli di bilancio di competenza della UGTPSL;
- liquidazione ed emissione dei mandati relativi al pagamento dei fornitori e dei prestatori di servizi e lavori;
- gestione del protocollo interno.

### *Alcuni dati in sintesi*

Nel corso del 2016 sono stati processati:

- 1.601 richieste sul sistema GRIUT;
- 56 procedimenti per l'acquisizione di beni, servizi e lavori;
- 96 decreti della Direzione UGTPSL;
- 47 Contratti Stipulati;
- 120 mandati di pagamento.

Le spese sostenute nell'anno 2016:

- *Capitolo 137* (stanziamento € 850.000,00)
  - interventi edili
  - manutenzione impianti
  - facility management manital

- manutenzione aree verdi
  - acquisizione beni
  - servizi ingegneria e architettura
  - tasse, contributi, ecc.
- Capitolo 119 (stanziamento € 758.308,30)
- medico competente
  - analisi da laboratorio
  - interventi urgenti impianti
  - interventi urgenti edili
  - tasse, contributi, ecc.
  - spese per funzionamento
  - spese personale
  - Consip Lotto 4



**PARTE 3**  
**Progetti speciali**



Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

## Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

### Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare.

### Resoconto attività 2016

Nell'ambito della collaborazione con gli NIH americano, dal 2016 il CNMR coordina, un progetto supportato dal Ministero Affari Esteri, il cui obiettivo è contribuire alla raccolta di informazioni e campioni biologici relativi a pazienti con malattie rare senza diagnosi a livello globale. Nel corso del primo anno di progetto (2016) sono stati concordati i criteri per

L'inclusione dei pazienti all'interno di uno specifico database italiano basato sull'utilizzo del software PhenoTips (<https://phenotips.org>) in quanto ampiamente utilizzato dalla maggior parte della comunità scientifica internazionale coinvolta in questi studi e perché consente una raccolta standardizzata e di alta qualità del dato. Sono state incluse famiglie e casi sporadici, previa valutazione dei casi clinici, selezionati dai 6 Centri e dal partner americano coinvolti nello studio, al fine di escludere diagnosi note (in entrambi i casi si deve disporre di albero genealogico). In sintesi le informazioni raccolte riguardano a) dati demografici; b) problemi medici pertinenti e diagnosi precedenti; c) documentazione medica di esami fisici, ospedalizzazioni, consultazioni specialistiche, visite in uffici pertinenti; d) documentazione di esposizione ambientale; e) risultati di test di laboratorio. In particolare, nel caso di sequenziamento esonico, si è concordato di indicare la/le varianti identificate in un determinato gene; la posizione sul cromosoma di tale gene; l'eventuale conferma del risultato con sequenziamento Sanger. Il fenotipo del paziente viene descritto usando Human Phenotype Ontology ossia una specifica nomenclatura universalmente utilizzata e conosciuta al fine di poter condividere, in un secondo momento, le informazioni raccolte con tutti i ricercatori coinvolti in queste attività a livello mondiale.

Sono stati inseriti nel database un totale di 53 casi senza diagnosi da parte dei 6 centri Italiani partecipanti e 14 casi dal partner USA. I casi sono raggruppati nelle seguenti categorie: Connectivetissuevasculardisorders, Intellectualdisabilitysyndromes, Metabolicdisorders, Motor neuronssyndromes, Multiple abnormalitiessyndromes, Myopathies, Nephropathies, Systemicautoinflammatorysyndromes. Tra questi casi sono stati selezionati 6 casi specifici che sono stati inviati al sequenziamento mediante WES e WGS presso una ditta specializzata (outsourcing).

È stato realizzato un sito web dedicato al progetto MAECI: <http://www.udnpitaly.com> per dare luce alle attività svolte nell'ambito del network italiano.

Su tale sito è presente il link diretto al database creato secondo finalità previste. I principali risultati e le novità del progetto sono state discusse in diversi corsi, convegni e workshop sia a livello nazionale che internazionale.

## **Oncoproteomica**

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante 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 di cooperazione internazionale Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense presso la George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS. In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero 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 Italia-USA, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche in Italia 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 strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: 1) creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati sul territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è costituita da 18 Centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale maggiore di Milano): la BioBanca ha così raccolto più di 17.000 sieri da pazienti oncologici affetti da 9 diversi tipi di tumori e controlli; 2) creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); 3) implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

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 assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Fino ad ora, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di più di 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 ha portato all'avvio di diversi studi clinici, attualmente in corso.

## **Resoconto attività 2016**

Nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, durante il 2016 è stata avviata la procedura di spostamento della Biobanca di sieri oncologici attualmente localizzata all'Ospedale maggiore (Milano), contenente alcune migliaia di sieri da pazienti affetti dalle principali patologie neoplastiche (cancro della mammella, prostata, polmone, sarcoma, ovaio, colon-retto e melanoma) e sieri da soggetti sani, con relative schede di informazioni clinico-anamnestiche. Questo materiale biologico è stato raccolto negli anni scorsi grazie alla creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici, costituita da 18 Centri, Ospedali o IRCCS localizzati sul territorio nazionale, per il reclutamento di pazienti e soggetti sani e la raccolta di campioni, coordinata dall'ISS. Le procedure di prelievo, preparazione e conservazione dei sieri sono state standardizzate e utilizzate come protocollo di riferimento anche per altri progetti attualmente in corso per la ricerca di biomarcatori sierici nello studio di tumori del sistema nervoso, tumore della prostata e melanoma cutaneo e uveale, in studi attualmente in collaborazione tra l'unità Facility di Analisi di Miscele Proteiche Complesse-CPM Analysis presso l'ISS e l'Università di Verona, l'Istituto Neuromed e l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IDI-IRCCS (Roma). I suddetti sieri attualmente presenti nella biobanca creata per il Programma Italia-USA di Oncoproteomica rappresentano il materiale biologico al quale i ricercatori statunitensi fanno tuttora riferimento per completare studi in corso per l'identificazione di nuovi biomarcatori oncologici diagnostici e/o prognostici. Il trasferimento della biobanca ha richiesto anche l'aggiornamento delle autorizzazioni del Comitato Etico dell'ISS (in fase di completamento), l'acquisto di un frigorifero -80°C con sistema di back-up a CO<sub>2</sub> e allarme, attualmente localizzato presso i locali del Dipartimento EOMM nella sede di Giano della Bella.

## **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 ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) è rappresentato dall'ISS su mandato del Ministero della Salute con il compito di costituire la rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica e rappresenta l'unità nazionale del network europeo.

L'infrastruttura ECRIN, nata su indicazione dell'ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*) ha lo scopo di sostenere la realizzazione di progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, attraverso la fornitura di informazioni, consulenze e servizi per la sperimentazione clinica. ECRIN intende, cioè, operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea indipendente, che sia in grado di coprire ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici ampi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto che ECRIN intende fornire è rivolto a sostenere l'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio) alla fase di attuazione allo svolgimento di un trial clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti e ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, data management, ecc.).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei Paesi europei.

Dopo una prima fase progettuale sotto il programma europeo FP6, ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, ECRIN-Preparatory Phase (ECRIN-PPI), in cui erano rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, conclusosi a dicembre 2015, ECRIN-Integrating Activity, in cui i Paesi coinvolti erano diventati 23. I Paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o reti nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'INSERM) attraverso gli European Correspondent, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. Le reti nazionali sono costituite da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres, CRC*) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units, CTU*), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca European Research Infrastructures Consortium, ERIC, e ai 5 Paesi fondatori del consorzio ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) nel 2015 si sono uniti Ungheria (Member), Repubblica Ceca e Turchia (Observer) e nel 2016 la Norvegia.

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale 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 quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e amministrativi nei diversi stati o ancora 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 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 2016

Le attività del 2016 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo e la realizzazione della rete italiana di *Clinical Research Center e Clinical Trial Unit* prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, l'Italia partecipa agli organi di *governance* del consorzio previsti dallo statuto: l'Assembly of Member e il Network Committee, composti rispettivamente dai rappresentanti governativi e dai rappresentanti scientifici dei Paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e *face-to-face meeting*, documenti, relativi alle attività per il 2016-17, tra cui le *Internal Rules of Procedures*, lo *Strategy plan* e il *Workplan*, e organizzato le attività europee.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, per individuare le strutture (CRC e CTU) idonee ad entrare a far parte della rete nazionale si è proceduto con ricerche su web e contatti. Le strutture interessate e con le caratteristiche generali che rispondevano ai criteri di ECRIN sono state invitate a compilare il questionario online, presente sul sito ([www.iss.it/itacrin/](http://www.iss.it/itacrin/)). In base alle informazioni raccolte, sono state effettuate *site-visit* volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi disponibili presso le strutture italiane e incontri in sede con alcune delle CTU. A fine 2016, le CTU che aderiscono alla costituenda rete sono 9 e hanno già in corso attività in trial clinici supportati da ECRIN.

È stato firmato il Framework Agreement (FA) tra ECRIN-ERIC e ISS come National Hub per l'Italia ed è in corso l'elaborazione dei FA tra ECRIN-ERIC e le CTU italiane, entrambi necessari per la partecipazione ai progetti H2020. Due CTU italiane partecipano alla call per la certificazione ECRIN-ERIC dei datacenter. L'attività dello European Correspondent per l'Italia si è svolta in termini di supporto ai progetti di trail clinici che coinvolgono il nostro Paese e come rete degli European Correspondent di ECRIN-ERIC. ECRIN-ERIC sta supportando o ha supportato 39 progetti europei multinazionali, di cui 17 coinvolgono l'Italia. Inoltre, numerosi progetti sono supportati in fase di preparazione della proposta per call H2020: 12 hanno superato la prima fase e coinvolgono l'Italia.

## 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 critico 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 519/73), 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".

Nell'ambito del DPR 439/2001 è stata istituita la *Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I* (art.7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto. Infine, i Decreti L.vi 211/2003 e 200/2007 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della Salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche e amministrative dedicate.

#### *Importanza della sperimentazione di fase I*

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo continua a rappresentare 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.

Se da un lato la sperimentazione clinica di fase I (intesa sul volontario sano) ha un impatto marginale sul territorio nazionale, dall'altro canto, è riconosciuta l'eccellenza dei centri clinici italiani per la conduzione di sperimentazioni cliniche in contesti oncologici o di malattie rare e neurodegenerative. Pertanto, l'Istituto attraverso la Commissione, presieduta dal Presidente dell'ISS, è principalmente chiamato a valutare l'ammissibilità di protocolli clinici di Fase I sempre più complessi, integrati con fasi successive e in linea con le tendenze internazionali che prevedono, in particolare nel contesto oncologico, l'applicazione di protocolli adattativi di Fase I, I/II e I/III.

L'ISS è da sempre impegnato ad incrementare la capacità valutativa dei propri esperti, essendo questo aspetto una parte integrante della propria *mission*, e l'applicazione di questo impegno è andata anche aumentando nel tempo ai fini della promozione della sperimentazione di fase I. Per tale ragione le due segreterie dedicate, una tecnico scientifica e una amministrativa, hanno instaurato un'efficiente collaborazione operativa con l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA, per fare sì che il trasferimento di competenze non determinasse ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Un ulteriore sforzo nel contribuire e rafforzare il ruolo valutativo dell'ISS per le richieste di ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I, consiste nella più recente partecipazione alla valutazione delle procedure VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*), richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica su base volontaria istituite presso l'*EU Heads of Medicines Agencies* (HMA). La partecipazione a tali procedure è considerata un esercizio propedeutico per l'avvio delle autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche in Europa, su base centralizzata, secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà definitivamente applicativo a partire dal 2018.

## Resoconto attività 2016

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica con DM 5/12/2014 si è riunita nel corso dell'anno 2016 in 10 sedute ordinarie (una al mese con l'esclusione di agosto e novembre).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute, con un netto incremento rispetto agli anni precedenti, 92 domande di autorizzazione e 303 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati. Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato, nei limiti dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa a partire dalla validazione della documentazione da parte dell'Autorità Competente (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte). Il programma di *audizioni pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Nel 2016 sono state condotte 5 audizioni.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2016 si è avvalsa del supporto di sei unità di personale (un dirigente tecnologo, tre primi ricercatori e due ricercatori), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro di sei unità di personale (tre unità in più rispetto all'anno precedente).

La segreteria tecnico-scientifica continuerà, insieme alla Commissione e all'Autorità Competente, a mettere in atto ogni possibile iniziativa, di cui sono elencati sotto alcuni esempi, con il fine ultimo di rendere sempre più efficiente l'attività istruttoria senza comprometterne l'elevato livello scientifico, attualmente raggiunto.

- a) Mantenere il tempo medio effettivo di valutazione delle domande almeno ai livelli dell'anno passato (35-40 giorni in media per le sperimentazioni cliniche e 15 giorni per

gli emendamenti sostanziali) implementando le procedure di approvazioni telematiche da parte della Commissione fra le sedute ordinarie.

- b) Potenziare l'efficienza del processo valutativo a supporto della sperimentazione clinica precoce nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative. Sono previsti ulteriori corsi di formazione per esperti ISS che hanno espresso interesse per l'attività valutativa.
- c) Individuazione di opportuni incentivi volti a stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria in merito a questa attività (migliorare la comunicazione). È previsto, in particolare, lo svolgimento di un *workshop* ISS/AIFA sui protocolli adattativi in oncologia (novembre 2017), rivolto ad un'ampia piattaforma di potenziali Promotori (IRCCS, Università, Aziende farmaceutiche) e Comitati Etici al fine di armonizzare il dibattito nazionale e internazionale in corso sulla valutazione di questi specifici Protocolli clinici.
- d) Incentivare ulteriormente il programma di audizioni "pre-submission".

## Banca di campioni biologici

La ricerca epidemiologica La ricerca epidemiologica delle malattie cronicodegenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti da seguire nel tempo. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità ed esposizione in tempi successivi all'esame delle coorti in studio, quando si sviluppa la malattia, producendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e di comunità. 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 patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica ed eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito de *Il progetto Cuore* avevano portato a collezionare campioni di siero di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni novanta ha creato le basi per procedure standardizzate di estrazione, stoccaggio e conservazione di campioni biologici. 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 la biobanca di popolazione, infrastruttura di ricerca in salute pubblica del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (biobanca CNESPS) dell'ISS.

Afferiscono alla biobanca CNESPS i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- Il Progetto CUORE coordinato dal Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronicodegenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età 20+ raccolti dal 1993 al 2012 (urine delle 24h fino al 2014).

Per il Progetto CUORE sono stati estratti 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma e sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori (APO\_A, APO\_B, C\_PEPTID, CREATININE, CRP, CYSTATIN\_C, GLUCOSE, HDL, INSULIN, LDL, LP\_A, NT\_PRO\_BNP, SHBG, TESTOSTERON, TRIGLYCERIDES, TROPONIN\_HS, VIT\_D) nell'ambito del progetto BIOMARCARE.

- Il Progetto IPREA, coordinato dal Reparto Salute delle popolazioni, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui.
- Il Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500).
- Il Progetto ESEN, coordinato dal Reparto di Malattie Infettive il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino in un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Il Progetto PICCOLI+, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica in cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di  $-196^{\circ}\text{C}$ ) e 3 contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di  $-132^{\circ}\text{C}$ ). I campioni biologici sono contenuti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (globelet) stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  che contengono campioni di siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a  $-30^{\circ}\text{C}$  sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  sono collegati con il sistema di erogazione dell'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. Il controllo della stazione criogenica viene quotidianamente effettuato dal personale del CNESPS.

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. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici conservata al CNESPS (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

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 e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche. La biobanca

del CNESPS far parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca: Simona Giampaoli, Lorenza Nisticò, Antonia Stazi, Emanuele Scafato, Cristina Rota, Chiara Donfrancesco, Luigi Palmieri. Per la parte etica è consulente Virgilia Toccaceli. La parte tecnico-organizzativa è curata da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione.

## Resoconto attività 2016

Per il Progetto CUORE sono stati estratti 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma e sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori (APO\_A, APO\_B, C\_PEPTID, CREATININE, CRP, CYSTATIN\_C, GLUCOSE, HDL, INSULIN, LDL, LP\_A, NT\_PRO\_BNP, SHBG, TESTOSTERON, TRIGLYCERIDES, TROPONIN\_HS, VIT\_D) nell'ambito del progetto BIOMARCARE.

## Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi

Presso il Centro nazionale sostanze chimiche, nel 2016 è stata svolta un'intensa attività nel campo di sostanze, miscele e articoli. Nell'ambito di tali attività sono stati predisposti e regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro. Alcuni di questi archivi sono resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveneni nazionali per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi per la gestione delle intossicazioni da prodotti pericolosi, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti per l'attività di vigilanza e a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

Gli archivi gestiti e aggiornati dal Centro sono:

1. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche;
2. Archivio Preparati Pericolosi;
3. Banca Dati Etichettatura Sostanze;
4. Banca dati dei Cancerogeni;
5. Banca dati dei Sensibilizzanti;
6. Banca dati Bonifiche;
7. Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza. Inoltre, il Centro gestisce le piattaforme informatiche rese disponibili dall'Agenzia ECHA: REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BP Biocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA.

### *Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC)*

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli e nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta un sistema di archiviazione di dati su sostanze chimiche che viene mantenuto costantemente aggiornato in relazione alla pubblicazione di rapporti, monografie,



classificazioni/valutazioni e opinioni pubblicati da enti comunitari e internazionali i cui riferimenti bibliografici vengono regolarmente inseriti nella banca dati.

#### *Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

L'ISS è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal decreto Lgs. 65 del 14/03/2003. Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'Archivio preparati pericolosi, gestito dal Centro dell'ISS, rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'articolo 3 comma 1 del D.P.R. 6 febbraio 2009, n. 21 concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al regolamento (CE) n. 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'Archivio preparati pericolosi confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'articolo 9 paragrafo 3 del regolamento 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal regolamento 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al DL.vo 65 del 14/03/2003 e all' Art. 45 del regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

#### *Banca Dati Etichettatura Sostanze (BDSP)*

Riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate in accordo con il Reg. CLP per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS, CE e Indice, limiti di concentrazione specifici. Sono inoltre riportati i nomi in lingua italiana e i codici identificativi (CAS e CE) per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N. 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi. La BDSP è autonoma ma alimenta le banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni, Banca Dati Sensibilizzanti.

#### *Banca Dati Cancerogeni (BDC)*

Il DL.vo n. 81 del 9/4/2008 sulla salute e sicurezza sul lavoro stabilisce, nel Capo II del Titolo IX, le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. Il DL.vo n. 81 fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene e mutagene in modo armonizzato secondo il Reg. CLP ma anche a quelle che, pur non avendo una classificazione armonizzata, rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX. La BDC è predisposta e aggiornata dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, per la medesima sostanza, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi

competenti a livello comunitario e internazionale quali: UE secondo il Reg. CLP, *International Agency for Research on Cancer*, *US Environmental Protection Agency* e *National Toxicology Program*. Vengono inoltre riportati, quando disponibili, i valori limite di esposizione professionale comunitari e i corrispondenti recepimenti nazionali e i valori limite professionali stabiliti dall'*US American Conference of Industrial Hygienists* ACGIH e dalla *Deutsche Forschungsgemeinschaft* DFG tedesca. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dalla quale deriva e si alimenta. Le informazioni contenute per ogni singola sostanza sono corredate da riferimenti bibliografici e pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

#### *Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)*

Realizzata e gestita in collaborazione con il *Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici* e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e con esperti ISS, ad accesso libero sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta, in forma sintetica, informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dalla UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. US ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers –ETAD*; *Human and Environmental Risk Assessment HERA*).

#### *Banca Dati Bonifiche (BDB)*

Predisposta, aggiornata e gestita dal CHIM e dal Reparto Suolo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria con il supporto del Settore informatico dell'ISS fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (D Lgs 152/2006) sia sostanze per le quali il D. Lgs 152/2006 non definisce una concentrazione limite ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'ISS di proporre una concentrazione di riferimento.

#### *Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD\_SDS)*

Predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento 1907/2006 (aggiornato dal Reg. 2015/830). I modelli di SDS non sono legalmente vincolanti e sono destinati ad aziende che devono predisporre SDS per adempiere agli obblighi del Reg. REACH e agli organi preposti ad attività di controllo. I modelli sono importabili in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

## **Resoconto attività 2016**

Le Banche Dati prodotte dal Centro sono implementate e aggiornate in relazione al progredire delle conoscenze scientifiche e delle disposizioni legislative pertinenti. Sulla base delle valutazioni dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) sull'importanza della comunicazione lungo la catena di approvvigionamento mediante la Scheda di sicurezza (SDS) e sulle priorità di sensibilizzazione e cancerogenicità per le sostanze estremamente preoccupanti

(SVHC) e tenendo presente il prosieguo e ampliamento delle collaborazioni in essere nell'ambito di progetti (es. Progetto Sentieri), si proceduto nelle attività per: 1) incrementare e aggiornare le Banche dati, anche in considerazione dell'apprezzamento e dei suggerimenti da parte del Forum ECHA per il lavoro svolto in Italia a supporto delle PMI e delle autorità di vigilanza; 2) proseguire l'ampliamento in BDC e BDS del panorama delle valutazioni formulate da enti accreditati e 3) proseguire l'associazione nella BDC per ogni sostanza agli organi bersaglio per i quali la IARC riporta un'associazione causale tra esposizione e insorgenza del cancro.

*Archivio preparati pericolosi* Nel 2016 la registrazione delle aziende responsabili dell'immissione in commercio dei preparati pericolosi e dei detergenti all'Archivio Preparati Pericolosi (APP) ha coinvolto un totale di 5031 imprese consentendo al Centro di fornire il supporto tecnico scientifico per i 9 Centri Antiveneni accreditati (CAV) per un totale di n.70 medici abilitati, alle Regioni e all'Autorità competente (Ministero della Salute). Nel corso dell'anno sono state validate n. 762 nuove imprese e fornite n. 929 consulenze tecnico scientifiche a mezzo mail. Non calcolabile anche il supporto telefonico fornito alle imprese, alle Autorità regionali e centrali. Per mezzo di apposite query strutturate vengono monitorate le aziende produttrici ai fini dell'aggiornamento in base al regolamento n. 1272/2008 (CLP). In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati Membri, che dovrebbero collaborare con la Commissione Europea, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi al "Feasibility study on interlinked databases, format and basic application to facilitate exchange of information between Poison Centres" e al Workshop, tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea. Diversi gli eventi informativi/formativi ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato per garantire l'informazione sui criteri per la nuova classificazione di pericolo ed etichettatura e sui nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati e criticità nella redazione delle schede di sicurezza (SDS). Il Centro ha inoltre supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa in materia di funzionamento dell'Archivio preparati e dei criteri per garantire l'informazione ai Centri Antiveneni e la collaborazione fra i CAV e le Autorità centrali e regionali e l'ISS.

*Banca Dati Inventario Nazionale Sostanza Chimiche (INSC)* Nel 2016 sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento dell'INSC in relazione alla pubblicazioni e/o aggiornamento di nuovi rapporti da parte di enti quali IARC, INRS, NTP, USEPA, OECD. Questa attività ha comportato l'inserimento nell'INSC di circa 50 nuove sostanze e l'aggiornamento di circa 100 sostanze già presenti.

*Banca Dati Etichettatura Sostanze (BDSP)* Nel corso dell'anno 2016 è stata aggiornata la classificazione e l'etichettatura delle sostanze sulla base del Regolamento 2015/1221 (7° ATP del Reg. CLP). È stata predisposta una nuova interfaccia che verrà resa disponibile entro il 2017.

*Banca Dati Cancerogeni (BDC)* Nel 2016 la BDC è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione: di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Reg. CLP (Reg. 2015/1221 e Reg. 2015/491), di nuove Monografie IARC (5 nuove monografie pubblicate nel periodo 2015-2016), del XIV *Report on Carcinogens* (rilasciato a novembre 2016 che contiene 248 profili di agenti chimici) e di nuove valutazioni emesse dall'US EPA.

*Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)* Nel 2016 la BDS è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione: di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Reg. CLP; di nuove opinioni della *Scientific Committee on Consumer Safety SCCS* della Commissione Europea; degli aggiornamenti dell'US ACGIH e della *Deutsche Forschungsgemeinschaft* tedesca che hanno introdotto nei loro elenchi nuovi sensibilizzanti dermali e/o respiratori.

*Banca Dati Bonifiche (BDB)* Nel 2016 è proseguito il mantenimento e aggiornamento della BDB.

*Banca dati di Modelli di Schede di sicurezza di sostanze (BD\_SDS)* Nel 2016 è iniziata la lavorazione di 80 nuove sostanze che verranno inserite in BD\_SDS entro giugno 2017. Inoltre, sono state parzialmente aggiornate le 330 SDS già presenti, in considerazione della pubblicazione di nuove disposizioni comunitarie che aggiornano sia il Reg. 1907/2006 che il Reg. 1272/2008, dell'aggiornamento da parte di ECHA della lista delle sostanze SVHC e della pubblicazione di letteratura scientifica recente.

*Piattaforme REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BP Biocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA* Nel corso del 2016 è stato necessario supportare gli ispettori della Autorità regionali, anche per la sostituzione e modalità per garantire l'accesso alle informazioni sulle sostanze registrate presso l'ECHA dal 2010 con l'ausilio dei dispositivi messi a disposizione dall'ECHA per i 240 utenti nazionali per le diverse piattaforme; L'assistenza agli ispettori ha previsto attività di informazione e di supporto tecnico scientifico per l'uso dei portali e per la risoluzione dei problemi connessi alle disfunzioni degli stessi.

Nel corso del 2016 l'Agenzia ECHA ha rilasciato le nuove versioni di: REACH-IT Authority, IUCLID6, gli amministratori hanno provveduto alla installazione della nuova piattaforma, necessaria per l'acquisizione delle informazioni per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione, per 70 esperti delle diverse amministrazioni coinvolte: ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente e ISPRA.

## **BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC**

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, che 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 potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono 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 da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

Stato dell'arte BBMRI-ERIC:

- 3 dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo status legale ERIC (European Research Infrastructure Consortium)
- Central Executive Management Office/Headquarter di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria).

- Membri fondatori (Dic. 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia
- Obiettivo: La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, 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.
- Nuovi Membri: Regno Unito (maggio 2015); Norvegia (gennaio 2016)
- Membri Osservatori (dicembre 2015): Norvegia, Polonia, Svizzera, Turchia, IARC/WHO Stato dell'arte sulla partecipazione nazionale a BBMRI:
  - Fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura.
  - Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), che hanno dato delega all'ISS a firmare e garantire la partecipazione nazionale e al pagamento della relativa fee annuale, sono gli stakeholder ministeriali della infrastruttura.
- Portale: [www.bbmri.it](http://www.bbmri.it)
- Obiettivi
  - coordinare le attività delle biobanche e risorse biomolecolari, promuovere l'efficienza e interoperabilità;
  - fornire servizi attraverso i Common Services;
  - favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato;
  - contribuire all'infrastruttura di ricerca europea BBMRI-ERIC;
  - armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche;
  - implementare il sistema di gestione della qualità;
  - migliorare l'intero per abilità dei database di ricerca;
  - incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato;
  - promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

L'Organigramma di BBMRI.it e tutti gli aggiornamenti sono disponibili sul portale dell'infrastruttura [www.bbmri.it](http://www.bbmri.it).

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese. La operatività completa delle reti di BBMRI permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, ai dati associati e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura.

## **Resoconto attività 2016**

La convenzione tra ISS e CNR "Rete Nazionale dei Centri di Risorse Biologiche e delle Biobanche (BBMRI.it)" terminata a fine 2015 è stata rendicontata. Una nuova convenzione

sulla rete BBMRI.it è stata attivata nel marzo 2016. Tra gennaio e marzo le attività del nodo sono state garantite dall'ISS. Come previsto dalla nuova convenzione i fondi per il supporto delle attività del coordinatore del nodo, Common Service (CS) ELSI per le questioni etiche, legali e sociali (*CS-ELSI.it*) con sede alla Università la Bicocca, Milano, e per il CS per la Gestione della qualità, con sede al IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST, sono state trasferiti dall'ISS ai rispettivi istituti e quelli per il *CS-IT.it* per l' Information Technology accreditati direttamente dal CNR al suo Istituto Tecnologie Biomediche di Milano.

Con la riorganizzazione dell'ISS, anche al fine di migliorare il coordinamento e la sinergia tra le infrastrutture di ricerca europee (ERIC), è stato istituito il servizio *Coordinamento e Supporto alla Ricerca*; durante il 2016 si è avviato il lavoro di integrazione e armonizzazione delle attività di BBMRI nel nuovo assetto istituzionale.

#### *Attività principali*

Come per gli anni passati, il progetto ha garantito la partecipazione puntuale e capillare dei rappresentanti nazionali alle riunioni dello steering committee, financial committee, management committee, e Assembly of Member di BBMRI-ERIC e quindi contribuito a tutte le attività e funzioni necessarie alla realizzazione del Working Plan (WP) di questa infrastruttura.

Le attività dei CS-nazionali si sono potenziate e meglio strutturate permettendo al contempo una maggiore fruibilità dei servizi a livello nazionali e una migliore integrazione e complementarietà con le attività dei CS-europei.

Nel corso del 2016, la rete nazionale delle biobanche si è consolidata e aumentato la qualità e la varietà dei servizi offerti incluse nuove attività di training nel settore.

Il sito [www.bbMRI.it](http://www.bbMRI.it) è stato completamente ridisegnato e acquisito maggiore fruibilità per qualsiasi tipo di utente che desidera essere informato e/o interagire con la infrastruttura stessa.

La giornata delle biobanche italiane si è svolta il 29 novembre alla Bicocca ed ha visto ampia partecipazione delle biobanche e istituti mandatori, di società scientifiche e organizzazioni dei pazienti. Tale evento è stato determinante per la definizione del piano di lavoro (work plan, WP) di BBMRI.it per gli anni 2017-2018. Tale WP è stato approvato nel corso della Riunione del Comitato di BBMRI Italia che si è tenuta all'ISS il 17 gennaio 2017.

La partecipazione dell'ISS nel nel working group per il biobanking dell' "ISO- Technical Committee 276 Biotechnology" è continuata e ha garantito il contributo dell'Italia alla preparazione delle norme per la gestione in qualità delle biobanche di ricerca.

Ulteriore traguardo è il riconoscimento di ATMA come Expert center di BBMRI. ATMA è un centro di eccellenza per la verifica e la validazione di biomarkers, molecular biomarkers e *imaging* biomarkers, che ha due hub principali negli IRCCS CRO di Aviano e SDN di Napoli. L'Expert center presso il campus di Aviano, è una facility di ricerca clinica di eccellenza che mette a disposizione laboratori e una biobanca di oltre 10.000 campioni di tessuti ed è in grado di ospitare corsi residenziali che avvierà le attività senza richiesta di fondi aggiuntivi.

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di TSE 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 TSE ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da individui con TSE.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di TSE animali (BSE e BASE) già trasmesse a capre mediante passaggio successivo in topi knock-in per il gene della proteina prionica umana.

Scopo del progetto è:

- valutare la presenza di prioni nell'encefalo e nella milza di capre sperimentalmente infette con BASE e BSE;
- valutare l'eventuale infettività degli stessi tessuti per l'uomo mediante trasmissioni sperimentali in linee di topi transgenici esprimenti la proteina prionica umana;
- descrivere il decorso clinico e neuropatologico di BASE e BSE passata nelle capre nei tre genotipi murini;
- fornire nuovi dati per effettuare valutazioni del rischio di passaggio zoonotico di BASE e BSE nell'uomo attraverso il passaggio accidentale in capre;
- ampliare le conoscenze relative alla presenza di EST xenospecifiche nei piccoli ruminanti.

I risultati ottenuti permetteranno di valutare i possibili rischi per l'uomo legati ad un eventuale aumento di tropismo per l'uomo dell'agente della BASE caprina e ad una eventuale distribuzione periferica dei prioni di BASE e BSE nella capra. L'acquisizione di queste conoscenze sarà quindi utilizzata al fine di elaborare nuovi approcci nella profilassi e nella diagnostica utili a migliorare le strategie di gestione di tali malattie.

## **Resoconto attività 2016**

Durante il 2016 abbiamo rianalizzato i dati ottenuti dalla caratterizzazione di un caso italiano atipico, caratterizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati sono stati messi a confronto con i dati di trasmissione dello stesso caso in arvicole rosse prodotti nel Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare e hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti e ad alcuni casi di MCJ derivanti da pazienti con genotipo PRNP identico che ci sono serviti come confronto per il nuovo caso e per validazione del sistema sperimentale attraverso il confronto con la letteratura.

Il potenziale infettivo di questo ceppo e la sua filogenesi restano ancora da definire.

## **Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica**

Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore (*Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82, 9 aprile 2015*).

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

## **Resoconto attività 2016**

Nel corso del 2016 al CEQ test del sudore hanno partecipato 15 laboratori pubblici afferenti ad altrettanti Centri di Riferimento per la fibrosi cistica in Italia. I risultati relativi all'anno precedente sono stati oggetto di una pubblicazione al momento al referaggio su Annali dell'ISS (ID submission: 530). Inoltre, i principali risultati e le criticità del progetto sono state discusse con tutti i partecipanti nel corso di incontri *ad hoc* in occasione del XII Meeting della Società Italiana Fibrosi Cistica (Milano, 2016) e del Convegno annuale sui Controlli esterni di qualità organizzato presso l'ISS (aprile, 2016).

## **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) e del Mar Nero**

I Paesi del Mediterraneo, I Paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

È per questo che Progetti regionali realizzati attraverso l'istituzione di Reti di istituzioni e professionisti, hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

Il Network di epidemiologi costruito a partire dal 2006 con il progetto Episouth si è consolidato ed esteso, sostenuto da vari progetti a finanziamento della Commissione Europea (Episouth, EpisouthPlus, MediLabSecure) e del Ministero della Salute italiano (EpiMed, Episouth Plus, MedPreMier, ProVacMed).

Il Network coinvolge i Paesi del Bacino del Mediterraneo e del Mar Nero. L'approccio regionale, con Paesi dell'UE, Paesi nel processo di accesso all'UE, e infine Paesi non appartenenti all'EU, si è dimostrato in più occasioni estremamente innovativo e appropriato ad affrontare tematiche di preparazione e prevenzione dei rischi sanitari in questa area geografica che presenta, al di là delle divisioni politiche (UE verso non-UE) e delle suddivisioni in differenti uffici regionali della WHO (EURO, EMRO e AFRO) una condivisione geografica e climatica, ma anche un'antica propensione ai flussi di beni e persone, che creano similitudini epidemiologiche e di potenziali rischi per la sanità pubblica.

Si ricorda con orgoglio il conferimento del "European Health Award" del 2014 al Network e alle iniziative svolte per la Sanità Pubblica nel settore della sicurezza sanitaria.

L'obiettivo è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Paesi del Mar Nero 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.

La rete 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 Network.



La Rete si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo “EuroMed-Unione per il Mediterraneo” che il Ministero della Salute italiano ha voluto sostenere e rilanciare già da alcuni anni.

La partecipazione a reti Europee già esistenti su argomenti specifici viene promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

Dopo più di 10 anni di lavoro, oggi la Rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute coordinata dall’ISS rappresenta un contesto quasi unico per raccogliere e divulgare informazioni, rafforzare e formare le risorse umane, avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa Regione e utilizzare armonicamente le risorse in gioco per far fronte ad altri possibili rischi per la sanità pubblica contribuendo ad assicurare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero.

Iniziative in corso:

- Il progetto *MediLabSecure* (finanziato dalla Commissione Europea) con l’obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di “capacity building” e la formazione di esperti di salute pubblica nei quattro settori della virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica nelle Regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 Paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, “The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM”, Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell’ambito del Progetto MediLabSecure, l’ISS è leader del *Work Package 5 (sanità pubblica)*. Le attività di sanità pubblica sono dedicate al rafforzamento della sorveglianza integrata, nel quadro della strategia “One Health”, tramite studi, indagini e attività formative coinvolgenti tutti i settori dell’iniziativa.
- Il progetto *I programmi vaccinali nei Paesi dell’area mediterranea: strategie e coperture (Rete ProVacMed)* (finanziato dal Ministero della Salute Italiano) si pone l’obiettivo di rafforzare le conoscenze sul controllo delle malattie infettive prevenibili da vaccino nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero che possono costituire delle minacce alla salute pubblica promuovendo a) la raccolta di informazioni sulle strategie vaccinali, comprese le informazioni sui programmi a livello sub-nazionale, per migliorare la conoscenza dei programmi vaccinali presenti nei Paesi del bacino del Mediterraneo e del Mar Nero, b) la rilevazione delle coperture vaccinali a livello nazionale, sub-nazionale e/o in sottogruppi di popolazione (es. donne gravide e popolazioni migranti).

## Resoconto attività 2016

### *Progetto MediLabSecure*

Elaborazione, a seguito di una revisione sistematica della letteratura, di una griglia per la descrizione dei livelli di integrazione dei settori nella sorveglianza epidemiologica delle arbovirus

Pubblicazione dei risultati dell’indagine, basata sulla griglia sopra menzionata, condotta tra i partecipanti al progetto per la virologia umana e animale, l’entomologia medica e la salute pubblica al fine di individuare il livello di integrazione nella Regione.

Organizzazione e partecipazione alla riunione di Progetto MediLabSecure (ISS, Roma, 10 maggio 2016)

Partecipazione alla site visit in Armenia 25-27 ottobre 2016, dedicata al rafforzamento delle attività del progetto in questo Paese.

Preparazione e realizzazione di un Workshop (nell’ambito della riunione di Progetto) con i rappresentanti dei 4 settori dei Paesi coinvolti, completo di esercizio formativo per stimolare lo

sviluppo di un approccio intersettoriale alla valutazione del rischio di trasmissione del Virus Crimea-Congo (Belgrado 16-17 novembre 2016).

Preparazione e realizzazione dello studio MeSa (Situation analysis on integrated surveillance of arboviruses in the Mediterranean and Black Sea Region), che ha comportato la conduzione di tre studi con missioni nei tre Paesi del Network (Serbia a luglio 2016, Tunisia a settembre 2016 e Georgia a dicembre 2016).

Partecipazione alla Conferenza Annuale MediPIET (Marrakesh, Morocco, 5-9 dicembre 2016) con presentazione dal titolo “Strengthening preparedness to arbovirus infections in Mediterranean and Black Sea Countries: towards common criteria to assess and report on One Health strategy”.

#### *Progetto Rete ProVacMed*

Finalizzazione e pilota del questionario per l’indagine con pre-compilazione con i dati disponibili per ciascun Paese, relative a tutte le malattie prevenibili da vaccino indagate. Il questionario comprende informazioni generali sul Paese partecipante, sulle campagne di immunizzazione supplementari (SIA), sui protocolli e le procedure di offerta vaccinale specifiche per migranti arrivati nel Paese negli ultimi 12 mesi (“newly arrived migrants”), su dati specifici per ogni vaccino indagato (poliomielite, difterite-tetano, rosolia, morbillo e epatite B).

Identificazione dei contact point per la compilazione del questionario, rivolto a esperti in tema di vaccinazioni attraverso la rete “Network for the control of cross-border health threats in the Mediterranean Basin and Black Sea” (descritta a pagina 2). Dei 21 Paesi non-EU del bacino del Mediterraneo e del Mar Nero, non è stato possibile identificare la persona di riferimento per le attività e quindi la compilazione del questionario in 3 Paesi (Turchia, Siria e Marocco). Pertanto il questionario è stato inviato ai referenti di 18 Paesi non-EU dell’Area del Mediterraneo e del Bacino del Mar Nero: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia & Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Israel, Libano, Libia, Moldavia, Montenegro, Palestina, Serbia, Repubblica di Macedonia-FYROM, Tunisia e Ucraina.

Lancio della indagine nel mese di dicembre 2015 con conclusione della raccolta dei questionari a maggio 2016: il questionario è stato completato da 15 dei 18 Paesi invitati a partecipare (83,3%), mentre Libano, Libia e Montenegro non hanno risposto all’indagine.

Organizzazione di un Workshop on “Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea” il 16 e 17 giugno presso ISS, Rome (Italy) per la condivisione dei risultati dell’indagine, delle esperienze e delle conoscenze sulle strategie di vaccinazione nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero. Il workshop aveva anche l’obiettivo di consolidare la rete di esperti in tema di vaccinazioni appartenenti ai Paesi non EU dell’Area del Mediterraneo e del Bacino del Mar Nero e di stimolare la discussione sulle strategie vaccinali indirizzate ai migranti, che rappresenta un tema molto caldo nell’attuale contesto storico e politico. Hanno partecipato 22 esperti provenienti da 9 Paesi non-EU e 7 Paesi UE del Bacino del Mediterraneo, oltre a rappresentanti della WHO, ECDC e della Commissione Europea. Per l’Italia erano presenti esperti del Ministero della Salute, dell’Università “Sapienza” di Roma, oltre allo staff CNESPS-ISS.

Preparazione del “Report on Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea” che verrà pubblicato nel 2017 anche come Rapporto ISTISAN.

## **EU Joint Action: Health Examination Survey**

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e 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 cronicodegenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. 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. Per questo motivo è stata lanciata la Joint Action per la Health Examination Survey [www.ehes.info](http://www.ehes.info). 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 delle malattie cronicodegenerative. Tale obiettivo permette di valutare i target raccomandati dalla WHO nel Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases da raggiungere entro il 2020.

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/ Health Examination Survey 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della J.A. EHES attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale adulta seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei FEHES-Feasibility European Health Examination Survey- e EHES- European Health Examination Survey;
- la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio;
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio 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.

La numerosità della popolazione esaminata, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9111 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per Regione (tre Regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi), è stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti (25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio) più un piccolo campione di età 25-34 anni.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 ed è condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri- Fondazione per il tuo Cuore Heart Care Foundation. Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, sono state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazione della pressione arteriosa (3 misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC

autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, il questionario sulla attività fisica e sulle abitudini al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, 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 uguale o 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 il THL Finlandese e il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre 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) presso l'Università Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

I dati di questa indagine vengono utilizzati per il capitolo sulle malattie cardiovascolari nella Relazione sullo stato sanitario del Paese.

## **Resoconto attività 2016**

Sono stati analizzati secondo due differenti classi sociali (stabilite in base agli anni di studio) gli andamenti temporali negli ultimi 10 anni prendendo come riferimento anche una precedente indagine eseguita con la stessa metodologia in tutte le Regioni relativi ai principali stili di vita (abitudini alimentari, inattività fisica, abitudine al fumo, eccessivo consumo di sale nella alimentazione), dei fattori di rischio (pressione arteriosa, indice di massa corporea, colesterolemia totale e HDL, glicemia a digiuno), delle condizioni a rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete), delle principali patologie cardiovascolari, delle comorbidità; sulle persone di età uguale o superiore a 65 anni è stata valutata la capacità cognitiva.

## **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: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (RI) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta coerenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alla 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, (Italian Advanced Translational Research Infrastructure), 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.

IATRIS nasce come una rete di 21 centri/reti, definita da un accordo interistituzionale e coordinata dall'ISS.

A seguito delle decisioni prese in seno all'Assemblea dei Partecipanti, è stata approvata l'adozione per la Rete IATRIS della forma associativa di Associazione Riconosciuta.

Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A\_IATRIS:

- ISS, Roma
- Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari”, Modena
- IRCCS Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano
- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Centro Regionale Biomarcatori Diagnostici Prognostici e Predittivi, Azienda ULSS 12, Venezia
- IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening (CNCCS), Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione S.r.l., Palermo
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, Milano
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
- S.D.N. S.p.a., Napoli
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS, Bologna

L'Associazione, in analogia con EATRIS, è strutturata in 5 piattaforme di prodotto (PP) (PMTA, piccole molecole, traccianti per *imaging*, biomarcatori e vaccini) Gli obiettivi di IATRIS sono: a) fornire servizi per lo sviluppo di progetti di medicina traslazionale ad elevato

impatto socio-economico e sanitario; b) attivare progettualità congiunte intorno a temi di forte interesse per l'Italia, nel contesto dell'ottavo Programma Quadro "Horizon 2020"; c) avviare programmi nazionali di formazione per la medicina traslazionale.

## Resoconto attività 2016

Il 2016 ha visto l'ingresso nell'Associazione di nuovi istituti. In particolare il 30 maggio l'AP ha approvato l'ingresso di:

- Centro di Riferimento Oncologico (CRO) Aviano
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST)
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS.

Il 20 settembre l'AP ha approvato l'ingresso di Santa Lucia IRCCS.

Nel corso del 2016 è stato dato l'avvio delle procedure per l'ottenimento del riconoscimento giuridico dell'A\_IATRIS. Inoltre sono stati nominati gli organi di governance. L'Assemblea dei Partecipanti, riunitasi il 11 febbraio 2016, ha nominato i membri eletti del Comitato Direttivo.

Al fine di raggiungere gli obiettivi della A\_IATRIS, è stato definito un nuovo piano di lavoro delle attività focalizzato sui seguenti punti:

- Sviluppo di un database. È stato progettato e implementato un database ovvero un inventario dettagliato delle risorse (facilities, tecnologie, competenze) che ciascun partecipante mette a disposizione della A\_IATRIS. Il database sarà una base di partenza per la preparazione di "expertise documents" funzionali sia alla promozione dell'offerta sia alla creazione di sinergie per sviluppare progetti congiunti.
- Costituzione di un gruppo di esperti sul trasferimento tecnologico (TT) e la proprietà intellettuale (IP). È stato costituito un gruppo di esperti con lo scopo di agevolare le Parti nella tutela della proprietà intellettuale e a supporto del focal point sull'argomento.
- Sviluppo e implementazione delle Piattaforme di Prodotto e delle Task Forces. Sono state istituite ed hanno iniziato i loro lavori, le TF di prodotto con il compito di: a) proporre al CS idee progettuali di particolare rilevanza sanitaria e di interesse strategico per il Paese; b) definire i bottlenecks per lo sviluppo dei prodotti specifici di piattaforma c) elaborare proposte per il loro superamento; d) rilevare eventuali carenze presenti all'interno della piattaforma e discutere e organizzare programmi di formazione per il miglioramento dell'offerta di servizi.
- Attività di promozione della A\_IATRIS. Il coordinamento ha organizzato e ha partecipato a meeting, convegni e riunioni con gli stakeholders rilevanti per promuovere le attività della A\_IATRIS, portare all'attenzione di potenziali clienti l'offerta di servizi, e per la realizzazione di partenariati pubblico-privati (vedi elenco allegato).
- Sito web e apertura agli utenti esterni. È in fase di finalizzazione la creazione del nuovo sito web dell'Associazione. Sarà attivata un'area riservata, per consentire l'archiviazione e la condivisione riservata di documenti fra gli Associati. Sarà promossa e pubblicizzata l'apertura ad utenti esterni degli sportelli virtuali sugli aspetti regolatori ed etici, sui bandi di ricerca, e sulla consulenza su IP e TT.
- Formazione. A\_IATRIS ha pianificato un'intensa attività di formazione per sviluppare competenze traslazionali presso le istituzioni che si occupano di ricerca preclinica e clinica, che potrà assumere diverse forme di erogazione come corsi residenziali o addestramento e tutoraggio nelle sedi di utilizzo delle tecnologie destinati a figure professionali e con livelli di conoscenza differenti. Tali attività verranno perseguite utilizzando le competenze presenti all'interno della Associazione.

*Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC*

Nel 2016 il Coordinamento del nodo nazionale ha supportato il C&S di EATRIS in Amsterdam nelle seguenti attività: supporto ai centri nazionali firmatari dell'EFA (EATRIS Framework Agreement) e assistenza nella compilazione dei questionari relativi al database di EATRIS; promozione delle attività e offerta di EATRIS; partecipazione a progettualità congiunte.

*Riunioni EATRIS:*

I rappresentanti del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- EATRIS Platforms Combined Meeting, January 28/29th 2016, Barcelona, Spain.
- INFRADEV-3 meeting will take place on Friday, March 4th, 2016 Amsterdam.
- EATRIS Board of National Directors & Product Platform Chairs, April 7-8, 2016, Tallinn, Estonia.
- EATRIS Board of Governors, May 3, 2016, Tallinn, Estonia.
- Meeting with the Operations & Finance Director of EATRIS, ISS, September 9th, 2016.
- EATRIS Board of Governors and Board of National Directors combined meeting November 24-25, 2016, Amsterdam, the Netherlands.

*Riunioni A\_IATRIS:*

- Prima Assemblea dei Partecipanti alla Associazione A\_IATRIS, ISS, 11 febbraio 2016.
- Riunione di insediamento del Comitato scientifico e del Consiglio Direttivo della Associazione A\_IATRIS, ISS, 4 aprile 2016.
- Riunione del Consiglio Direttivo, Associazione A\_IATRIS, ISS, 5 luglio 2016.
- Assemblea Straordinaria dei Partecipanti, Consiglio Direttivo e Comitato Scientifico dell'Associazione A\_IATRIS, ISS, 30 maggio, 2016.
- Assemblea dei Partecipanti e Comitato scientifico della Associazione A\_IATRIS, ISS, 20 settembre 2016.
- Prima riunione del Tavolo tecnico di Coordinamento degli ERIC, 15 giugno 2016 nella Sala Conferenze del MIUR.
- Riunione preparatoria all'evento di presentazione dell'Associazione A-IATRIS, Ministero della Salute, 7 settembre 2016.
- Riunioni per la mostra scientifica itinerante, Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, 9 settembre 2016, 6 ottobre 2016.
- Incontro di lavoro e visita alla struttura della Fondazione Santa Lucia, Roma, 9 novembre 2016.
- Partecipazione alla prima riunione per la costituzione di un Comitato di Coordinamento BioMed-RIs, 20 luglio 2016, Milano.
- Partecipazione alla prima riunione del Gruppo permanente interdisciplinare terapie avanzate organizzato da Gruppo di lavoro terapie avanzate FARMINDUSTRIA, 25 ottobre, Roma.
- Evento di presentazione della Rete italiana nel campo della medicina traslazionale (Associazione A\_IATRIS) dal titolo "L'Infrastruttura di Ricerca italiana per la Medicina Traslazionale: la promozione della salute incontra innovazione competitività e sviluppo", ISS, 19 ottobre 2016.
- Partecipazione ad evento "Le terapie avanzate: un successo Made in Italy" organizzato da Farmindustria, 25 ottobre, Roma.
- Workshop: A\_IATRIS, the translational medicine infrastructure and the EATRIS European infrastructure. Meet in Italy for Life Sciences, Roma, 27 ottobre 2016.
- Workshop: La rete nazionale delle Infrastrutture di Ricerca nella roadmap europea: innovazione e Competitività in Biomedicina, Roma, 28 settembre 2016.

## Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Passi (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) 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, l'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 Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dell'ISS, il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e dei i Piani Regionali 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 Province Autonome italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008 si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario 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 genere ed 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 circa complessive 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. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza, <https://www.passidati.it/>. Questo portale ospita gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna Regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e i principali risultati già elaborati, oltre ad altri materiali utili alla stesura dei report. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate, ecc.). A partire da marzo-aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e i risultati già elaborati, relativi all'anno di rilevazione precedente.

Un website dedicato a PASSI sul portale di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, aperto a tutti i cittadini, ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

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).

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 le piattaforme web di dati e e occasioni di confronto diretto 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 le modifiche o i moduli aggiuntivi ai questionari rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 per la pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Dal 2012 inoltre il Ministero della Salute, nell'ambito dei lavori di revisione della griglia LEA, ha inserito alcuni Indicatori traccianti descrittivi degli stili di vita come fattori di rischio delle MCNT, a fonte PASSI e ISTAT, per la verifica degli adempimenti in ambito di prevenzione, che il coordinamento centrale di PASSI è stato chiamato a sviluppare e fornire.

## Resoconto attività 2016

### *Sistema informativo*

- *Rilevazione.* La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo; a chiusura del *dataset* 2016 risultano riversate nel database nazionale oltre 34.450. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza, tutte le Regioni partecipano al sistema PASSI con copertura totale, ad eccezione della Lombardia (che sin dall'avvio aderisce solo con poche ASL fra cui la ASL della Città di Milano e le ASL di Bergamo e Pavia) e della Sardegna che ha partecipato con 7/8 ASL. Le 124 ASL (delle 137 ASL italiane) che hanno partecipato al PASSI nel 2016 garantiscono una copertura di oltre il 90% della popolazione residente in Italia. Circa il 90% di esse partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale. L'approfondimento su fumo introdotto, con nuove domande dedicate, nel questionario 2016, in risposta ad un obiettivo del progetto Azioni Centrali CCM 2015 "Sistema di Monitoraggio dell'applicazione del DL.vo di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di Valutazione dei suoi Effetti sui comportamenti associati alla Salute (MADES)", verrà mantenuto anche nel corso del 2017. L'approfondimento su fertilità introdotto, con un'intera sezione dedicata, nel questionario 2016, nato dall'esigenza di rispondere ad alcuni obiettivi del progetto Azioni Centrali CCM 2015 "Studio Nazionale della Fertilità" in linea con il "Piano nazionale per la fertilità" (del maggio 2015 Ministero della Salute) ha consentito di raccogliere informazioni sulla propensione alla riproduzione, sulla conoscenza della fisiologia della fertilità e sull'accesso ai servizi sanitari in tema di fertilità nella popolazione in età fertile (18-49 anni), non verrà riproposto nel 2017. Il questionario 2016 si è poi arricchito di due moduli opzionali, messi a punto su proposta specifiche di Regione: Modulo su "Health Literacy" adottato in Toscana e un modulo su

“Uso degli antibiotici” in Sardegna. Un terzo modulo su “Esitazione vaccinale” su proposta della Regione Campania è tutt’ora in esame.

- *Monitoraggio.* Nel primo quadrimestre 2016 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/P.A. dei report corredati di grafici con i principali indicatori di monitoraggio, relativi alla raccolta dati 2015. 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 per migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2016 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili: il tasso di risposta è stato del 86%, quello di rifiuto del 10%.

#### *Network*

- *Formazione.* È stato organizzato 1 workshop, accreditati ECM, rivolto ai Coordinatori/Referenti regionali del sistema PASSI e PASSI d’Argento il 26 e 27 settembre 2016, dedicato a fare il punto sullo stato dell’arte delle attività 2016, condividere la programmazione delle attività successive e del 2017, e fare un focus su tabagismo: presentare le strategie a livello internazionale delle misure di contrasto al fumo, le nuove misure introdotte dal DL.vo Tabacchi di recepimento della direttiva UE 40, e il loro significato per la salute e valutare il contributo delle sorveglianze al monitoraggio degli esiti sulla popolazione di alcune delle nuove misure introdotte nel DL.vo Tabacchi.
- *Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici.* Nel corso del 2016 sono proseguite le collaborazioni con gruppi/centri di competenza e enti di ricerca su diverse tematiche indagate dalle sorveglianze, fra questi: l’Osservatorio Nazionale Screening su i dati relativi alla partecipazione spontanea agli screening oncologici; IGEA sul Diabete; AIE, Age.Na.S e Università di Torino su disuguaglianze di salute ed effetti della crisi economica sulla salute; CPO Piemonte e ISPO Toscana su fumo; SIPREC su malattie cerebro e cardiovascolari); Medici del lavoro, Epi Piemonte e CeRIMP su salute occupazionale. Si sono aggiunte collaborazioni con la Rete Città Sane e AIRTUM. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati di sorveglianza rafforzandone l’attendibilità e quindi la spendibilità per l’azione.

#### *Comunicazione dei risultati*

- *Website.* Sul website dedicato a PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, la sezione dedicata alla diffusione dei risultati ristrutturata nel 2015 (*Passionline*) è stata messa a regime e implementata con tutti i risultati relativi alla raccolta di dati 2015. Questo nuovo sistema di diffusione dei risultati consente di accedere sia ai risultati a livello nazionale (aperti a tutti i cittadini) sia ai risultati a livello locale (con accesso riservato ai soli referenti della rete PASSI, ognuno per i dati di propria competenza). Disegnato per rendere più fruibili e ancor più tempestivi i risultati PASSI anche a livello locale, si è dimostrato efficace a questo scopo e nel giugno 2016 ospitava tutte le sezioni tematiche aggiornate con i dati della raccolta 2015 (21 sezioni tematiche per circa 70 pag web per ogni sezione) favorendo anche la stesura di contributi locali che numerosi sono stati segnalati e sullo stesso portale. Lo stesso sito, ospita anche contributi e approfondimenti su tematiche particolari o di interesse nazionale elaborate a partire dai dati PASSI, nel 2016 sono stati pubblicati focus su: i) Uso di sigarette rollate a mano ii) Donne: salute, stili di vita e prevenzione in un confronto di genere, iii) Fumo e alcol in gravidanza e durante l’allattamento. Inoltre questo website ospita contributi e articoli scientifici pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali su i risultati PASSI e le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali e dal territorio (ASL e Regioni).

- *Regioni e Ministero: gli indicatori PASSI per la prevenzione (PRP e l'indicatore di prevenzione LEA su stili di vita).* Nel corso del 2016 in collaborazione con ISTAT e su mandato del Ministero della Salute (nota del 22 febbraio 2016 (DGPRES-COD\_UO-P 0004967) sono proseguiti i lavori finalizzati alla ridefinizione di alcuni aspetti del protocollo operativo, per la definizione dell'indicatore di prevenzione sugli stili di vita, inserito nella nuova griglia LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). La definizione e metodologia di calcolo di tale indicatore sono frutto di un Gruppo di Lavoro, istituito con decreto dirigenziale del Direttore Generale della Prevenzione del Ministero della Salute in data 2 novembre 2012 (DGPRES/25068) rinnovato con nota del 2 marzo 2016 (Prot 02/03/2016-000625), del quale hanno fatto parte rappresentanti dell'ISTAT e del Gruppo Tecnico Nazionale PASSI per l'ISS. Con nota del 3 luglio 2014 (id.142427502) e successiva la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha chiesto di procedere all'elaborazione e fornitura dell'indicatore a fonte PASSI. Per gli anni 2013-2014 l'indicatore composito è stato inserito nell'Addendum della griglia LEA, non impattante su gli esiti di valutazione ai fini della certificazione delle Regioni, nel 2015 è stato introdotto nella griglia LEA come valutativo e confermato per il 2016. Nel corso del 2016 sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita, di fonte PASSI, rivisti e aggiornati per gli anni 2013 e 2014 e per il 2015, secondo le modalità concordate con il Ministero della Salute.
- *Comunicazione scientifica.* Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni fra i quali:
  - 3 Articolo internazionale su Disaster Med Public Health Prep e su Epidemiol Prev su effetti del terremoto sulla salute.
  - 1 Articolo su Annali dell'Istituto Superiore di Sanità su Passi d'Argento.
  - 4 contributi su "Numeri come Notizie" di E&P screening, isterectomia, mobilità attiva, fumo e tabacco in gravidanza e durante l'allattamento).
  - 1 contributo su Monografia della Società italiana di Diabetologia su diabete.
  - 3 contributi su Osservasalute su screening oncologici.
  - Diversi contributi su Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2015 (Comorbidità, Fumo, Attività Fisica, Malattie Respiratorie Croniche e altri contributi minori).
  - Partecipazioni al convegno AIE.

## Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: i) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e ii) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento e abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione è organizzata una Cerimonia di Premiazione e un'esposizione delle opere, che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio), ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i *social network* dedicati e nel sito web ([www.iss.it/pega](http://www.iss.it/pega)) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016 sono state realizzate le seguenti attività:

- progettazione e realizzazione della premiazione della VIII edizione, tema “Le avversità possono essere delle formidabili occasioni” (Thomas Mann). Per la prima volta il concorso ha stretto una partnership de “Il Cantiere teatrale Laboratorio di Arti Sceniche”, che ha adattato drammaturgicamente e portato in scena il racconto vincitore della sezione narrativa. A condurre la cerimonia, tenutasi nell’Aula Pocchiari dell’ISS il 29.02.16 e trasmessa in diretta streaming sul sito del Sole 24OreSanità, l’attrice Francesca Reggiani;
- partecipazione al “Laboratorio di scrittura creativa e drammaturgia *Il Volo di Pegaso*” presso “Il Cantiere Teatrale”, Roma (gennaio 2016);
- progettazione e realizzazione, in collaborazione con “Il Cantiere Teatrale”, dello spettacolo *Rari per caso* tenutosi il 19.03.16 presso l’Auditorium dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
- gestione dei canali di comunicazione social (Twitter e Facebook);
- collaborazione con l’Associazione senza scopo di lucro MatEr Movie, Art, Technologies & Research, per la progettazione e realizzazione della IX edizione e per diverse iniziative di comunicazione;
- progettazione e lancio della IX edizione del Concorso, patrocinato dal Ministero dei Beni e delle Attività Culturali e del Turismo (MIBACT). Tema: “Il Viaggio”. Sette sezioni: (letterarie) narrativa e poesia; (arti visive) disegno, pittura, scultura, fotografia, opera grafica digitale. Per la prima volta, il Bando di Concorso è stato distinto in Categorie: Minori, Adulti principianti e Adulti professionisti. Giuria: Maria Rita Parsi, psicoterapeuta, membro Comitato ONU per i diritti dei fanciulli (presidente), Cesare Biasini Selvaggi, Condirettore editoriale Exhibart, Santino Carta, curatore d’arte, Giovanna Conforto, storyteller, membro dell’International School of Storytelling, Vincenza Ferrara, storico d’arte, esperta in ICT e apprendimento, Maria Giovanna Luini, scrittore e medico, Gian Paolo Serino, critico letterario, giornalista e scrittore, Vittorio Sgarbi, critico e storico d’arte, scrittore. Ambasciatore nel mondo della IX edizione de “Il Volo di Pegaso”: Carlo Capria (Presidenza del Consiglio dei Ministri);
- progettazione e realizzazione della Mostra itinerante *I colori di Pegaso*, selezione delle opere delle otto edizioni del Concorso, che ha avuto luogo a Roma, presso la Loft Gallery Spazio MatEr, dal 6 al 20/5/16 e a Foligno, nell’ambito del Social Hackaton Umbria 2016, dal 6 al 9/7/16;
- promozione del Concorso nell’ambito degli eventi per l’estate a Roma e a Milano, con la Mostra “L’Enfant Prodige”: dal 10.06.16, per tutta l’estate, a Roma presso la Loft Gallery Spazio MatEr, la mostra “L’Enfant Prodige”, personale di Alexandre D’Abbronzio, artista di soli 5 anni che convive quotidianamente con una malattia rara. Nella mostra sono veicolate informazioni sul Concorso; dal 13.06.16, per tutta l’estate, a Milano sul “The Cube Darsena Summer Village 2016”, ogni giorno sono state trasmesse le immagini legate alla mostra e al Concorso.

## 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 493/99, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

L'attività primaria del sistema consiste:

- a. raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione;
- b. la valutazione e l'elaborazione dei predetti dati;
- c. la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione e di educazione sanitaria;
- d. la redazione di piani mirati ai rischi più gravi e diffusi per prevenire i fenomeni e rimuovere le cause di nocività;
- e. la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e sulle loro cause.

Sono attribuite al Reparto Ambiente e Traumi le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione SINIACA).

### Resoconto attività 2016

Il sistema SINIACA, in accordo con la propria mission, nel corso dell'anno 2016 si è occupato principalmente della sorveglianza degli infortuni domestici e dell'attuazione di progetti nazionali di promozione della salute mirati ai rischi principali d'incidente domestico sulla base delle evidenze prodotte dal sistema di sorveglianza.

Queste attività sono state svolte in stretto coordinamento con quelle del progetto del progetto UE Bridge Health il Working Package WP-7 Injury Surveillance Platform, di cui il SINIACA è partner country. Questo mediante il consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/99) e la sua integrazione nel sistema europeo IDB, in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nel corso del 2016 le attività del progetto speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/99), sono state svolte in stretto coordinamento con quelle dell'Injury Database europeo (EU-IDB), detenuto dalla Commissione Europea, di cui il Reparto è National Database Administrator (NDA) per l'Italia.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza opera una rete campionaria di pronto soccorso ospedaliero (PS) di rilevazione degli infortuni. La rete opera a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida della WHO sulla sorveglianza degli infortuni. La rilevazione analitica ha luogo in ospedali di 8 Regioni: Piemonte, Valle d'Aosta, P.A. Trento, Liguria, Emilia-Romagna, Umbria, Marche, Sardegna.

Al secondo livello tutti gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in PS secondo la sola tipologia generale d'incidente o evento violento (domestico, stradale, aggressione, ecc.) e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification) a partire dalle codifiche dei flussi informativi nazionali EMUR (EMergenza Urgenza). Questa rilevazione si è svolta in 4 Regioni: Piemonte, Toscana, Abruzzo, Sardegna.

Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG SANCO).

Parallelamente, è stato avviato un progetto dedicato alla prevenzione degli incidenti in età pediatrica (progetto CCM SEPES: Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica, sulla base dei dati di sorveglianza SINIACA e IDB, dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'ustione ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici. Inoltre, è stata effettuata attività di promozione della salute mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico sui siti tematici ISS della sicurezza stradale e domestica e attraverso i mass-media.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'Unione Europea 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 Laboratory*, EURL) e Laboratori Nazionali di Riferimento (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 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 DSPVSA operano numerosi laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. In particolare, presso il DSPVSA sono collocati due dei tre Laboratori Europei di Riferimento presenti in Italia:

- EURL for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E. coli* (VTEC);
- EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Regolamento (CE) 882/2004.

A livello nazionale, presso il DSPVSA 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 *Escherichia coli*;
- LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte e i prodotti a base di latte;
- LNR per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA);
- LNR per gli additivi nei mangimi;
- LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale;
- LNR per i metalli pesanti negli alimenti;
- LNR per le micotossine;
- 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 OGM ai sensi del Regolamento (UE) 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

*Laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO)*

L'EURL-CEFAO è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE. Dal 2004 è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 e, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento (CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (Proficiency Test, PT) e nel condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi. Per quanto riguarda lo sviluppo di metodi analitici nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore. Su richiesta o a seguito di problematiche emergenti, l'EURL distribuisce i propri metodi agli EU LNR in forma di linee guida. Inoltre, l'EURL-CEFAO ha potenziato negli anni la sua attività di organizzatore di prove valutative interlaboratorio con l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dagli LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione di materiali nelle diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) e con livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o ad esiti dei precedenti esercizi.

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider in accordo con la ISO Guide 43-1 poi ISO/IEC 17043. Tale accreditamento ovviamente costituisce una ulteriore qualifica, e un valore aggiunto alle prove valutative in quanto organizzate secondo uno schema accreditato. Negli ultimi anni la collaborazione con alcuni LNR nell'organizzazione di PTs si è accresciuta, infatti i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

Un'altra grande parte del lavoro dell'EURL è dedicata al compito di fornire assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di competenza, revisioni delle legislazioni e la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

#### *Laboratorio europeo e LNR per Escherichia coli*

Le infezioni da *E. coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla Commissione Europea quale EURL per *E. coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio e la somministrazione di formazione specializzata a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, 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. Il laboratorio europeo e nazionale di riferimento per *E. coli* inoltre svolge attività di coordinamento della rete degli LNR per *E. coli* negli stati membri UE e degli IZS a livello nazionale relativamente alle attività di ricerca, caratterizzazione e controllo dei ceppi patogeni di *E. coli*.

#### *LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi*

Designato nel 2002 in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, l'LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- Coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- Assistenza alle Autorità Competenti dello Stato Membro nell'organizzazione della sorveglianza e del controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- Assistenza tecnico-scientifica alle Autorità Competenti dello Stato Membro sulle problematiche inerenti alla presenza di contaminanti virali nei molluschi;
- Organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi;
- Fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici per la determinazione dei virus nelle diverse matrici alimentari;
- Formazione del personale dell'SSN relativamente alle metodiche per la determinazione e caratterizzazione dei virus a trasmissione alimentare;
- Assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- Disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-CEFAS (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science UK);



- Collaborazione con i laboratori dell’SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.
- Attività svolta nel 2016:
- Partecipazione all’incontro annuale degli LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Berlino, 25-27.05.2016);
  - Organizzazione, in collaborazione con l’LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche nei molluschi (IZS dell’Umbria e della Marche), dell’incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (Ancona, 15.06.2016);
  - Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-CEFAS per la determinazione dei virus nei molluschi (2 distribuzioni per un totale di 8 campioni analizzati con metodo quantitativo per 3 differenti analiti);
  - Organizzazione di un Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi (1 distribuzione per un totale di 6 campioni da analizzare per 3 differenti analiti; 13 laboratori partecipanti) e successivo follow-up;
  - Distribuzione di materiali di riferimento per la determinazione di Epatite A e Norovirus in alimenti in accordo con la ISO/TS 15216 (21 forniture di RNA di controllo, controlli di processo o standard per qPCR a 15 sezioni territoriali di IZS e/o ARPA);
  - Partecipazione agli incontri preparatori per la stesura del protocollo tecnico per la Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche “Technical specifications for the baseline survey of norovirus in oysters” mandato EFSA-Q-2015-00455 (Weymouth, Regno Unito, 13-14.01.2016) e per la discussione degli aspetti organizzativi della survey stessa (EFSA, Parma, 17-18.05.2016);
  - Partecipazione agli incontri per l’organizzazione a livello nazionale della Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (Ministero della Salute, 02.03.2016 e 26.10.2016);
  - Partecipazione in qualità di laboratorio unico per l’esecuzione delle analisi a livello nazionale e in qualità di data provider alla Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (EU Commission DG SANTE Grant Decision SI2; Accordo di collaborazione Ministero della Salute ISS n° prot. Ministero della Salute 0036817-27/09/2016-DGISAN);
  - Partecipazione del responsabile dell’LNR, agli incontri e alle discussioni elettroniche del CEN/TC275 WG 6 TAG4 per la revisione della norma ISO/TS 15216-1:2013 e della norma ISO/TS 15216-2:2013 per la determinazione quantitativa e qualitativa di HAV e Norovirus nei molluschi;
  - Valutazione dei piani di monitoraggio per le aree di produzione dei molluschi eduli bivalvi delle Regioni Toscana e Abruzzo (Gruppo tecnico per la valutazione dei piani di monitoraggio per i molluschi Ministero della Salute, DGISAN 937-P-11/01/2013);
  - Partecipazione alla riunione presso la sede del Ministero della Salute (12.01.2016) per la discussione delle problematiche inerenti il ‘country profile’ dell’Italia (Audit FVO 2012-6542) nel settore dei prodotti della pesca e dei molluschi.

#### *LNR per il latte e i prodotti a base di latte*

L’LNR per il latte e i prodotti a base di latte, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, e riconfermato con il Regolamento (CE) 882/2004, opera secondo i compiti identificati nell’art 33 dello stesso regolamento.

Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell’SSN.

Collabora con l’LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale relativamente allo screening delle molecole del gruppo B1 (Dir. 96/23/CE).

Attività svolta nel 2016:

- Conclusione dell'attività per l'aggiornamento delle equazioni di conversione per la determinazione della carica batterica in latte ovino e caprino tramite apparecchiature automatiche operanti in ciotometria di flusso e trasmissione del report in data 01/03/2016 (in collaborazione con CReLDOC dell'IZS-LT) (12 laboratori partecipanti);
- Organizzazione del workshop 2016 LNR latte e prodotti a base di latte (ISS 1 aprile 2016);
- Organizzazione di un circuito nazionale per la titolazione di un materiale di riferimento liofilizzato per la determinazione M1 nel latte (in collaborazione con LNR micotossine e con il CRN Qualità latte bovino) (22 laboratori partecipanti: ISS + 11 sezioni IZS+ 10 laboratori privati);
- Organizzazione della PVI per la ricerca di residui di antibiotici nel latte con metodo di screening (circuito PVI-RRIL 2016: 31 sezioni IZS partecipanti);
- Partecipazione al workshop 2016 organizzato da EURL-MMP per gli LNR per il latte (Maisons-Alfort, 5-7 ottobre 2016) e al Working Group on harmonization of conversion factors for total flora of raw milk (Maisons-Alfort, 5 ottobre 2016);
- Partecipazione alle diverse attività dell'EURL-MMP (revisione norme del settore, trasmissione dati per elaborazioni a livello centralizzato, partecipazione gruppi di lavoro, commento al rapporto tecnico "European harmonization of conversion equations between instrumental methods (flow cytometers) and reference method for the determination of total flora in raw cow's milk" version 1" (circular e-mail 2016/02);
- Partecipazione diretta al PT "interlaboratory proficiency testing trial on enumeration of microorganisms at 30°C in raw cow's milk by EN ISO 4833-1 ILPT code: EILA7ANSES LSAI7SBCL/2016/05 (dic 2016).

#### *LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici*

L'attività dell'LNR 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 anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- 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 della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

Nello specifico l'attività relativa al 2016 si può così riassumere:

- Collaborazione EURL e LNR:
  - incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l'EURL di competenza all'estero e in Italia: Presentazione della relazione: "View about contaminant EURLs from NRL Polycyclic Aromatic Hydrocarbons" al 10th Anniversary of contaminant EURLs, 6 ottobre 2016, Geel.
  - elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL: Parere espresso, su richiesta dell'EURL, sul "Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food".

- partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL: Partecipazione diretta a 1 PT organizzato dall'EURL: analisi campione pepe affumicato. Ricerca 4 IPA marker, aprile 2016.
- estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL: La partecipazione è stata estesa ai laboratori ufficiali italiani su invito diretto da parte dell'EURL. Adesione di 2 laboratori.
- Atti di coordinamento:
  - Metodiche trasferite: l'LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Nel 2016 vi è stata una richiesta.
  - Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Workshop annuale dell'LNR-IPA con destinatari IZS e altri laboratori ufficiali nazionali si terrà nel prossimo anno; Partecipazione di Ettore Coni in qualità di relatore al corso ECM organizzato dall'IZSMe "Dai campi Flegrei all'terra dei fuochi" con relazione sugli IPA negli alimenti (18 dicembre 2016).
  - pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Sono stati dati pareri e/o consulenze alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della Salute e ai laboratori ufficiali nazionali in più occasioni mediante e-mail, telefonate, invio documenti e incontri informali tenuti presso l'ISS (circa 10).
  - Altro: Aggiornamento del database nazionale presente sul sito web dell'LNR-IPA e concernente i metodi in uso nei laboratori ufficiali nazionali. Il database è accessibile tramite password alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del MinSal e ai laboratori nazionali ufficiali. Personale dell'LNR coinvolto: sig.re Mauro Di Pasquale; Adesione in qualità di LNR a un progetto di ricerca corrente presentato e approvato dall'IZSMe "Impiego di Gasteropodi terrestri come bio-indicatori di inquinamento da metalli e IPA in aree a elevato rischio di contaminazione". Proficiency Test organizzati direttamente dall'LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali: Non è stato possibile organizzare Proficiency Test per l'assenza di fondi. Informative ricevute dall'EURL di competenza e inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori: Trasmissione tramite e-mail ai laboratori incaricati per il controllo ufficiale della versione finale del "Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food" (giugno 2016).
- Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):
  - Partecipazione a 1 riunione di lavoro del gruppo Tecnico di Coordinamento Piano Nazionale Monitoraggio contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei SIN;
  - Revisione della relazione finale sul Piano SIN (marzo 2016).

#### *LNR per gli additivi nei mangimi*

L'LNR svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari. È stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004. In tale ambito svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IZS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi.

Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (Official Control).

In accordo al Regolamento (CE) 1831/2003 e al Regolamento (CE) 378/2005 (che lo designa), l'LNR è parte del "Consortium" degli LNR con funzione di supporto all'EURL-FA (Authorisation) (IRMM Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi "Feed Additive Dossier" per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

Attività svolta nel 2016:

- Collaborazioni con il Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) nel proprio ambito di competenza: 1. Valutazione di N. 3 "Relazioni iniziali" del EURL-FA in merito ai metodi analitici proposti dalle ditte richiedenti l'autorizzazione per la messa in commercio di additivi ad uso zootecnico. 2. Risposta all'indagine del EURL-FA Control (Geel, Belgio) per consentire la stesura del loro work programme 2016-2017 riguardo l'organizzazione dei proficiency tests (invio tramite web-site 08.04.2016). 3. Richiesta da parte del EURL-FA Control (Geel, Belgio) (via e-mail 18/03/2016) di revisione del metodo comunitario per la determinazione del diclazuril nelle premiscele e nei mangimi (invio risposta del 08/04/2016).
- Atti di coordinamento, nella propria sfera di competenza, delle attività dei laboratori ufficiali responsabili dell'analisi dei campioni a norma dell'articolo 11 Attività di coordinamento attraverso:
  - Corso di Formazione presso la sede di Portici dell'IZS del Mezzogiorno 13 e 14 aprile 2016.
  - Invio di standard analitici (coccidiostatici) al laboratorio IZS di Umbria e Marche sede di Perugia a seguito di espressa richiesta.
  - VI Workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e additivi nei mangimi, Torino 1-2 dicembre 2016. Titolo della presentazione: Aggiornamenti dall'EURL-FA.
  - Ai laboratori degli IZS è stata garantita l'informazione, attraverso avviso nello spazio riservato ai "Proficiency Tests" presente sul sito dell'LNR additivi nei mangimi o via e-mail relativamente alla possibilità di partecipare a: Proficiency Test per la determinazione di coccidiostatici nei mangimi, organizzato da DUCARES/KDLL (Kwaliteitsdienst Landbouwkundige Laboratoria) (Olanda). novembre 2016 richiesta all'EURL-FA di standard analitici (coccidiostatici) e loro invio al laboratorio IZS di Umbria e Toscana, sede di Perugia a seguito di espressa richiesta.
- Consulenze per il Ministero della Salute:
  - PNAA Richiesta da parte del Ministero di eseguire una ricognizione presso gli IZS della loro disponibilità di metodiche accreditate per il controllo dei mangimi (farmaci e additivi) per poter valutare la possibilità di modificare la programmazione dei controlli ufficiali sui mangimi (Capitolo 2 del PNAA) per l'anno 2017. L'attività è stata condotta in collaborazione con il C.Re.A.A. e ha portato all'invio, via e-mail, a tutti gli IZS, della richiesta di compilazione di una tabella elaborata allo scopo (12/07/2016).
  - Richiesta da parte del Ministero di chiarimenti in merito alla traduzione italiana del termine inglese "ethyl acetate" a seguito di richiesta inoltrata presso i loro uffici da parte della Commissione di fornire indicazioni in merito alla traduzione di alcuni regolamenti autorizzativi di additivi per mangimi recentemente votati allo SCOPAFF alimentazione animale. Risposta via e-mail del 4/7/2016.
  - Riunione sull'applicazione del Regolamento (EU) 1905/2015 revisione della nota esplicativa DGSAF 24036 del 16/12/2013 concernente l'applicazione del Regolamento (UE) 225/2012 di modifica dell'allegato II del Regolamento (CE)

183/2005 per il riconoscimento di stabilimenti che immettono sul mercato, a scopo mangimistico, derivati degli oli vegetali e grassi miscelati e relativo a specifici requisiti per la produzione, lo stoccaggio, il trasporto e i tests obbligatori per le diossine di oli, grassi e derivati.

- Parere congiunto Centro di Referenza per l'alimentazione animale (CReAA, IZSPLV, Torino) e ISS (Roma), in merito alla "Proposta di modifica del Regolamento 1831/2003 e in particolare sull'appropriatezza dell'impiego in acqua degli additivi tecnologici." N. Prot. SPVSA.AL.22 30772 del 2/11/2016. Il parere è stato redatto a seguito di richiesta da parte del Ministero della Salute il 25/10/2016.

#### *LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale*

L'LNR svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle 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 D.Lvo 4/8/99 n. 336 (*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 in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato D.Lvo n. 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori dell'SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

Attività svolta nel 2016:

- Incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l'EURL di competenza all'estero e in Italia:
  - Partecipazione al Workshop 2016 organizzato dall'EURL for residues of veterinary medicines and contaminants in food of animal origin. BVL, Berlino, 14-16 giugno 2016.
  - Partecipazione al Workshop 2016 e training course: "Steroid analysis in hair and serum", organizzato dall'EURL RIKILT, Wageningen, 14-18 novembre 2016.
- Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL:
  - Non ci sono state richieste da parte dell'EURL.
- Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL:
  - PT per cortisonici in urine bovine, organizzato da RIKILT, 2016.
  - PT per nitroimidazoli nelle uova, organizzato da BVL, 2016.
  - PT esteri degli steroidi nel pelo, organizzato da RIKILT, 2016.
  - PT beta agonisti fegato organizzato da BVL, 2016-in corso.
- Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL:
  - Ove prevista, la partecipazione avviene su invito diretto da parte dell'EURL.
- Altro:
  - Trasmissione all'EURL BVL Berlino, su loro richiesta, dell'aggiornamento della lista dei metodi di screening e conferma utilizzati dall'LNR, in data 31/03/16.
  - Trasmissione agli IZS della documentazione inviata dall'EURL RIKILT per la discussione della revisione della Decisione 657/2002/EC prevista durante il Workshop annuale 2016, in data 2/11/2016.

- Atti di coordinamento:
  - Metodiche trasferite: l'LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Non ci sono state richieste. Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Riunione del Gruppo di lavoro su validazione metodi di analisi. Destinatari: IZS. ISS, Roma, 23/02/16.
  - Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo:
    - Trasmissione ai laboratori incaricati del controllo ufficiale, con email del 10/05/2016, di un documento riepilogativo, elaborato dall'LNR, relativo a principi attivi ricercati nel controllo ufficiale, limiti e concentrazioni raccomandate.
  - Altro:
    - o Predisposizione e collocazione sul sito web dell'LNR ([www.iss.it/lnre](http://www.iss.it/lnre)) di spazi condivisi per il gruppo di lavoro validazione metodi analitici e comunicazione delle chiavi di accesso a tutti i membri del gruppo di lavoro, completata il 10/6/2016.
    - o Richiesta di informazioni riguardanti le metodiche di screening utilizzate dai laboratori preposti al controllo ufficiale per la determinazione di antibiotici nelle matrici previste dal PNR, 8/11/2016.
- Informative ricevute dall'EURL di competenza e inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali:
  - Trasmissione del documento riepilogativo elaborato dagli EURL di riferimento sulle posizioni espresse dagli Stati Membri sulla revisione della Decisione 657/2002/EC, con email in data 08/03/16, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
  - Comunicazione dell'aggiornamento della normativa Regolamento 37/2010, inviata con email in data 18/05/2016, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
  - Comunicazione del resoconto del Workshop annuale organizzato dall'EURL BVL Berlino, con email in data 24/06/2016, al Ministero della Salute, Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, e ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
  - Comunicazione dell'invito al Workshop annuale organizzato dall'EURL RIKILT Wageningen, con email in data 07/10/2016 ai laboratori incaricati del controllo ufficiale. Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)
  - Risposta al Ministero della Salute in data 17/02/16, in merito alle richieste formulate dalla Commissione Europea-Expert Committee.
  - Consulenza all'Autorità Competente per il PNI 2015-2018.
  - Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, ISS, Regioni e un rappresentante degli IZS, in data 14 aprile 2016.
  - Meeting Expert Committee "Residues of veterinary medicinal products in food of animal origin", 19 settembre 2016, Commissione Europea, Bruxelles.
  - Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, ISS, Regioni e un rappresentante degli IZS, in data 12 ottobre 2016.
  - Riunione tra Ministero della Salute, ISS e IZS, per la definizione del PNR, 4 novembre 2016 presso l'ISS.
  - Riunione tra Ministero della Salute, ISS e Regioni, per la definizione del PNR, 8 novembre 2016 presso Ministero della Salute.

*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 dal Regolamento (CE) 1881/2006 e s.m. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico, cadmio, mercurio, piombo e stagno. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento (CE) 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; EURL-HM, 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.

Attività svolta nel 2016:

- Partecipazione a Workshop organizzati dagli EURL di competenza:
  - ISS, Roma, 28 settembre 2016. Annual Workshop dell’EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin (EURL-CEFAO). È stata presentata una relazione su invito dal titolo How to choose the “right” PT? A new Eurachem leaflet”
  - Centro Comune di Ricerca, Institute for Reference Materials and Measurements Geel (BE). Annual Workshop dell’EURL for Heavy Metals in Food and Feed (EURL-HM), 5 ottobre 2016.
- Contributi a documenti elaborati da EURL:
  - Commenti al documento “Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food” elaborato dagli EURL per gli IPA, per i metalli pesanti e per le micotossine, su richiesta della EC DG SANTE, inviati per email in data 30/03/2016.
  - Richiesta di chiarimenti sull’applicazione della correzione per il recupero nel caso della determinazione dell’arsenico inorganico nel riso in presenza di “estrazione acida” in accordo a quanto previsto nel Reg. (CE) 333/2007 e s.m., inviata all’EURL HM con e-mail del 31 marzo 2016.
  - Partecipazione a diversi Proficiency Test organizzati dagli EURL di competenza.
- Atti di coordinamento:
  - indagini sulla disponibilità di metodiche analitiche mirate nei laboratori incaricati del controllo ufficiale: Inseguito all’entrata in vigore del Regolamento (UE) 1006/2015 che stabilisce tenori massimi per il contenuto di arsenico nel riso, è stata condotta un’indagine sulla disponibilità nei laboratori incaricati del controllo ufficiale di metodi per la determinazione dell’arsenico inorganico e totale nel riso e in altri alimenti.
  - incontri tecnico-operativi, corsi di formazione, workshop.
  - Corso di formazione “Incertezza di misura, incertezza di campionamento e limiti di legge”, Sala Biblioteca dell’IZS della Puglia e della Basilicata, Foggia, 24 maggio 2016.
  - Corso di formazione “Aggiornamento per prove valutative e materiali di riferimento (ISO/IEC 17043)”, Sala Biblioteca dell’IZS della Puglia e della Basilicata, Foggia, 13 settembre 2016.

- Organizzazione, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.) del “VI Workshop degli LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi”, Torino, IZS del Piemonte, Liguria e Valle d’Aosta, 1-2 dicembre 2016. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell’ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi. Il programma dell’evento è disponibile sul sito dell’LNR ([www.iss.it/meta](http://www.iss.it/meta)).
- Informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:
  - Comunicazione via e-mail in data 30.04.2016: “Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari”.
  - Pubblicazione sul sito web [www.iss.it/meta](http://www.iss.it/meta) della nota “Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari” e relativo documento. Data di pubblicazione: 30.04.2016.
  - Pubblicazione sul sito web [www.iss.it/meta](http://www.iss.it/meta) della nota “Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Gent, 9-10 May 2016” e relativo link. Data di pubblicazione: 20.01.2016.
  - Pubblicazione sul sito web [www.iss.it/meta](http://www.iss.it/meta) della nota “Raccomandazione della Commissione (EU) 2016/1111 del 6 luglio 2016 sul monitoraggio del nickel negli alimenti.” e relativo documento. Data di pubblicazione: 14.07.2016.
- Proficiency Test organizzati dall’LNR per i laboratori ufficiali:
  - Sono state organizzate due prove valutative con l’ausilio dell’applicativo informatico appositamente sviluppato, che consente la registrazione on-line dei partecipanti, la trasmissione elettronica dei risultati e la disponibilità online dei rapporti conclusivi sulle prove. La prova valutativa 2016 numero 1 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg), piombo (Pb) e rame (Cu) in carne di suino congelata. Hanno partecipato 13 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati hanno ottenuto esito positivo per gli elementi oggetto del controllo ufficiale (cadmio e piombo nella carne suina). Follow-up: In seguito all’entrata in vigore del Regolamento (UE) 582/2016, è stata eseguita una verifica della conformità delle prestazioni dei laboratori ai requisiti previsti per i limiti di rivelazione e quantificazione. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori con richiesta di documentare le eventuali azioni correttive intraprese. La prova valutativa 2016 numero 2 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg) e piombo (Pb) nel miele. Hanno partecipato 15 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati, tranne uno, hanno ottenuto esito positivo per l’elemento oggetto del controllo ufficiale (piombo nel miele). Follow-up: L’esito negativo della prova è stato comunicato al laboratorio, che ha risposto dando informazioni sulle cause del problema e la programmazione delle azioni correttive intraprese. Quattro partecipanti hanno riportato limiti di rivelazione e/o quantificazione non conformi ai requisiti del Reg. (UE) 582/2016. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori che hanno risposto dando informazioni sulle cause del problema e intrapreso azioni correttive. I risultati delle due prove sono stati discussi nel workshop annuale.
- Pareri, consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all’Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):



- Richiesta di consulenza 0016953 del 15/06/2016 da parte di IZS Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta-Torino su Giudizio di conformità per spezie per contenuto di cadmio e piombo.
- Richiesta di parere 0007997 del 21/03/2016 del Ministero Salute DGISAN Uff. 6. Revisione dei tenori massimi di mercurio nei pesci e nei prodotti della pesca.
- Richiesta 0012501 del 02/05/2016 della ASL 10 S.I.A.N. San Dona' di Piave. Alluminio nel latte UHT latteria Soligo-Veneto.
- Parere 15902/AMPP.IA copia SVSA-AL del 06/06/2016 su richiesta dell'Unità Sanitaria Locale Umbria 2 U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica. Inquinamento mercurio fiume Paglia. Area orvietano provincia di Terni.
- Parere 19110 /SVSA-AL.22 del 05/07/2016 su richiesta del Ministero della Salute D.G.S.I.A.N. UFFICIO 2. Parere sul sale alimentare.
- Parere 21009//SVSA-AL.22 del 21/07/2016 in risposta a MIPAF, procura della repubblica c/o il tribunale di Firenze Pp5524/15-21 richiesta valutazione su esito analisi di laboratorio.
- Parere 580/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/I fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.
- Parere 581/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/I fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.
- Partecipazione a gruppi di lavoro: CODEX Comitato per i metodi di analisi e campionamento (CCMAS)
- Coordinamento nazionale. Riunione presso Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali, 1° febbraio 2016.

#### *LNR per le micotossine*

L'LNR per le Micotossine, come da Regolamento (CE) 882/2004, svolge la propria attività, dal 2007, con la finalità di i) formare e informare i laboratori ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 2016, l'LNR ha svolto le seguenti attività:

- Organizzazione di due riunioni annuali con i LU, come deciso nella riunione svoltasi nel 2015.
- Finalizzazione dello studio di validazione interlaboratorio del metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A in prodotti a base di carne suina.
- Organizzazione di un PT in collaborazione con l'LNR-Latte dell'ISS e l'IZS dell'Abruzzo e Molise, per la determinazione dell'AFM1 in campioni di latte.
- Progetto per la valutazione del contenuto di micotossine in taluni integratori alimentari (caffè verde, tè verde, ginseng, uva rossa).
- Progetto finanziato dal MINSAL sulla esposizione del consumatore italiano alle micotossine.
- Progetto per la caratterizzazione di materiali di riferimento certificati (ENEA).
- Progetto relativo al "Monitoraggio della presenza di tossine T2 ed HT2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA e di conferma HPLC-FLD e valutazione della esposizione (IZS Foggia).
- Partecipazione alle riunioni a Geel (Belgio) dell'EURL.

- Corso di formazione per la rete LU per una corretta interpretazione e svolgimento delle attività che fanno capo al nuovo Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei Prodotti Alimentari (PNCMA).
- Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL:
  - Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) in prodotti a base di cereali (PT-JRC 03/2016, marzo-maggio 2016) in attesa di esito.
  - Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) nel tè e infusi (PT-JRC 04/2016, aprile-giugno 2016) in attesa di esito.
  - Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno).
  - Aflatossina B1 e aflatossine totali, 'Proficiency test for the determination of aflatoxins in defatted peanut powder.
  - In corso Proficiency Test organizzati direttamente dall'LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali:
    - Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel latte. Organizzato in collaborazione con LNR-Latte e Centro di referenza nazionale per la qualità del latte bovino IZSLER. Attualmente è in corso la valutazione statistica dei risultati.
    - Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel formaggio. Organizzazione e reperimento materiali.
    - Proficiency Test per la determinazione della ocratossina A nel vino. Organizzazione e reperimento materiali.
- Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL:
  - Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in cereal-based products. PT-JRC 03/2016.
  - Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in tea and herbal infusion PT-JRC 04/2016.
  - Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno)
- Invito a studi di validazione:
  - Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione ai seguenti studi di validazione di metodo (SVM) secondo il mandato CEN mandate M/520:
    - Ocratossina A nelle spezie, cacao e prodotti a base di cacao SVM organizzato dall'EU-RL micotossine (03/2016);
    - Citrinina in prodotti alimentari MVS SVM organizzato dal CODA-CERVA (LNR-Belgio) (03/2016);
    - Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) in tea and herbal infusion PT-JRC(04/2016);
    - Alcaloidi dell'ergot e alcaloidi del tropano in feedingstuffs SVM (pre-trial) organizzato da RIKILT (04/2016) (LNR- Paesi Bassi);
    - Alcaloidi dell'ergot LC-MS/MS nei cereali e prodotti a base di cereali SVM (pre-trial) organizzato da FERA (07/2016) (LNR-Regno Unito);
  - Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione allo studio di validazione per le tossine dell'Alternaria SVM organizzato dall'EURL –Micotossine.
- Atti di coordinamento:

Metodiche trasferite: L'LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta.

Richiesta di informazioni:

- metodo ZEA nell'olio, ASL Firenze
- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Mezzogiorno, sez. di Portici
- metodo OTA nella paprica, ARPA Friuli Venezia Giulia
- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Sicilia, sez. Palermo
- Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Richiesta parere in relazione alla interpretazione dei risultati analitici in autocontrollo e controllo ufficiale per aflatoxina M1 nel latte.
- Altro:
  - Censimento delle attività analitiche per le micotossine dei laboratori ufficiali italiani. Trasmissione ai LU del documento "Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food"
  - Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):
- Gruppi di lavoro
  - Predisposizione Piano Nazionale Controllo Micotossine.
  - Gruppo di lavoro NSIS per attività di flusso dati del controllo ufficiale per le micotossine.
- Pareri
  - Pubblicazione del Regolamento (UE) 2016/239 relativo alla definizione dei tenori massimi di alcaloidi tropanici in alimenti a base di cereali destinati ai lattanti e bambini della prima infanzia.
  - Sviluppo e/o validazione di metodi analitici per monitoraggi conoscitivi di tossine vegetali negli alimenti. Invito a partecipare allo sviluppo e validazione metodi per:
    - o Tetraidrocannabinolo (materie prime e alimenti a base di canapa)
    - o Alcaloidi pirrolizidinici (miele, tè, infusioni vegetali e integratori alimentari vegetali)
    - o Alcaloidi dell'oppio (semi di papavero e derivati)
    - o Acido erucico (alimenti contenenti oli/grassi vegetali)
    - o Acido cianidrico (mandorle amare, albicocche e derivati)
    - o Aflatossine nel mais e nel latte. Intensificazione dei controlli
    - o Metodi di analisi per le tossine dell'Alternaria negli alimenti
    - o Dati di monitoraggio di tossine vegetali e micotossine negli alimenti
    - o Metodi di analisi per alcune "Fusarium tossine modificate" negli alimenti. Disponibilità metodi validati e/o pianificazione della validazione per le seguenti micotossine e forme modificate: ZEA, DON, T-2 e HT-2, NIV e FBs.
    - o Monitoraggi conoscitivi di tossine negli alimenti e disponibilità di metodi di analisi. Disponibilità metodi validati per: tetraidrocannabinolo, alcaloidi pirrolizidinici, alcaloidi dell'oppio, acido erucico e acido cianidrico.

*LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili 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, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Regolamento CE 36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito di due casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014

la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. 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. 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. In quest'ambito il Decreto 25/12/2015 pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* n. 21 del 27/01/2016, definisce le "Misure di prevenzione su base genetica per l'eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all'incremento dell'allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell'intero patrimonio ovino nazionale" e attribuisce all'LNR specifiche competenze di governo sanitario. Nel corso del 2106 l'LNR ha svolto attività di sorveglianza e supporto alla profilassi conducendo 746 analisi del gene della proteina prionica nei piccoli ruminanti e indagini di caratterizzazione molecolare su 146 casi di malattia. L'LNR ha inoltre espresso pareri per il Ministero della Salute, partecipato alle attività dello Strain typing expert group sorto in seno al Laboratorio di riferimento europeo (EU-RL STEG) per le malattie da prioni degli animali su mandato della Commissione Europea per l'approfondimento di casi atipici, svolto attività di ricerca.

#### *CNR per il Botulismo*

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) svolge principalmente attività di: i) consulenza e supporto all'SSN 24 ore al giorno tutti i giorni dell'anno per la gestione dei casi e dei focolai di botulismo umano e animale che si verificano sul territorio nazionale; ii) diagnosi di laboratorio dei sospetti clinici; iii) raccolta ed elaborazioni di informazioni e dati demografici, clinici, microbiologici, e bio-molecolari sui casi umani e animali nonché sui ceppi microbici isolati durante le attività di sorveglianza ad essi associati; iv) sviluppo, validazione e diffusione di metodiche analitiche rapide e alternative all'uso degli animali da laboratorio; v) formazione per il personale dell'SSN coinvolto nella gestione dei casi e dei focolai di botulismo e del personale afferente agli IZS coinvolto nelle indagini di laboratorio; vi) ricerca tesa all'identificazione dei nuovi fattori di rischio per la malattia umana e animale e alle strategie per mitigare il rischio botulismo.

- Attività di sorveglianza dei casi e dei focolai di botulismo umano:
  - Nel 2016 il CNRB ha ricevuto la notifica di 45 sospetti incidenti di botulismo alimentare costituiti da 35 casi sporadici e 10 focolai (28 casi), per un totale di 63 persone coinvolte.
  - Di questi sono stati confermati in laboratorio 11 casi sporadici e 9 focolai per un totale di 32 persone coinvolte. A questi casi vanno aggiunti ulteriori 5 casi probabili.
  - In 5 focolai è stato riscontrato che l'alimento responsabile della tossinfezione era di produzione industriale ed è stata necessaria l'attivazione del Sistema di Allerta.
  - In particolare, i due focolai verificatisi nel mese di novembre, hanno avuto una certa risonanza mediatica e sono stati oggetto di trattazione in articoli di quotidiani e trasmissioni televisive. A questo proposito il personale del CNRB è intervenuto in qualità di esperto in due trasmissioni televisive ("Tempo e Denaro" Rai 1-; "Mi Manda Raitre" Rai 3 -) ed ha rilasciato un'intervista al quotidiano online "Il Fatto Alimentare".
  - Sono inoltre stati studiati 18 sospetti casi di botulismo infantile (4 confermati in laboratorio); un caso di botulismo da ferita (con esito fatale) e un sospetto caso di botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto. Durante la sorveglianza dei casi di botulismo infantile è stato descritto il primo episodio di trasmissione nosocomiale

- della malattia riportato al mondo e confermato mediante l'analisi genomica dei ceppi isolati dai campioni clinici dei due pazienti.
- Pareri e position paper:
    - Parere su richiesta del Dipartimento Prevenzione ASL-Centro Toscana U.F. Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare Empoli, in merito alla valutazione degli esiti analitici della sub-tipizzazione molecolare dei batteri botulinici effettuata sugli alimenti e sui campioni prelevati dai pazienti coinvolti nel focolaio.
    - Parere su richiesta del Dipartimento di Sanità Pubblica AUSL Di Bologna U.O. Sanità animale, in merito alla potenziale pericolosità e ai rischi per la salute pubblica legati al ritrovamento di germani reali deceduti a seguito di botulismo.
    - Parere su richiesta del Dipartimento di Prevenzione ASL Roma 5 Servizio di igiene degli alimenti e della nutrizione, in merito al processo produttivo delle olive nere coinvolte in un focolaio di botulismo
    - Parere con campione su richiesta della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Pistoia, in merito al farmaco Dysport oggetto di un procedimento penale per sospetta contraffazione.
    - Proposta di modifica delle definizioni di caso di botulismo di cui alla Decisione 2012/506/EU.
  - Partecipazione a riunioni e gruppi di lavoro:
    - 13.10.2016: Gruppo di esperti coordinato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, Conferenza di riesame della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche. Riunione di coordinamento presso il MAECI. 171
    - 21.11.2016: Riunione di coordinamento per la gestione dei focolai di botulismo alimentare verificatisi a Roma e Verona presso il Ministero della Salute.
  - Attività di formazione al personale dell'SSN:
    - 09.06.2016: Corso di formazione organizzato dall'URE-ISS nell'ambito del progetto "Alternanza scuola & lavoro, dal titolo: MTA: focus on e strategie di controllo e prevenzione.
    - 21.06.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS del Mezzogiorno sezione diagnostica di Catanzaro, dal titolo: Aggiornamento in materia di controlli delle conserve alimentari.
    - 24.06.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL di Lecce, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo.
    - 29.11.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS delle Regioni Lazio e Toscana, dal titolo: Botulismo umano e animale: diagnosi di laboratorio.
    - 05.12.16: Corso di formazione organizzato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, dal titolo: Intossicazioni acute in età pediatrica.
    - 12.12.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL BAT, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo.
  - Attività di docenza presso l'Università e partecipazione a convegni internazionali in qualità di relatore.
  - Partner nazionali e internazionali:

Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora costantemente con:

    - Università degli Studi di Teramo Facoltà di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali.
    - Università degli Studi di Padova Dipartimento di scienze biomediche.
    - Policlinico Militare di Roma Dipartimento Scientifico. Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS: Centro antiveleni di Pavia e centro nazionale di informazione tossicologica
    - University of Helsinki. Faculty of Veterinary medicine. Helsinki. Finland.

- Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases United States Army (USAMRIID). USA.
- Centers for Disease Control and Prevention Enteric Diseases Laboratory Branch National Botulism Laboratory. USA.
- Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition.
- Robert Koch- Institut. Unit of bacterial toxins. Germany.
- Institut Pasteur. Laboratory for anaerobic microorganisms and for botulism. France.
- French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety ANSES. France.
- National Veterinary Institute. SVA. Sweden.
- Friedrich Loeffler Institut. Germany.
- Central Veterinary Institute of Wageningen. The Netherlands.
- Institute of Public Health M. Batut Serbia;
- Kimron Veterinary Institute, Department of Bacteriology and Mycology Israel;
- Veterinary and Food Institute, Department of molecular Biology Slovakia;
- Institute for Hygiene and Veterinary Public Health, Department of Microbiology Romania
- Progetti di ricerca:
  - Sviluppo e validazione di approcci analitici *in vitro* per la determinazione delle tossine botuliniche a scopi diagnostici. Ente finanziatore: Ministero della Salute.
  - Nuovi inibitori del botulismo 2 (fase 1 di 2). Ente finanziatore: Ministero della Difesa.
  - Animal botulism: innovative tools for diagnosis, prevention, control and epidemiological investigation. Anihwa-ERA-Net.

#### *LNR OGM ai sensi del Regolamento (CE) 1981/2006*

Il Reparto OGM e Xenobiotici di origine Fungina, già nominato LNR dal Regolamento (CE) 1981/2006, è stato confermato LNR anche nel nuovo Regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono lo European Network GMO Laboratories (ENGL) che ha lo scopo di assistere il l'EURL OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro *ad hoc* e la partecipazione a studi di validazione interlaboratorio.

Nel 2015 l'LNR-OGM ha partecipato ai due meeting annuali dell'EURL-OGM e a diversi gruppi di lavoro della rete ENGL finalizzati alla stesura e revisione dei seguenti documenti tecnici: *Sample Preparation Procedure (SPP)* e *Method Performance Requirements (MPR)*, che sono stati pubblicati nell'anno 2015.

Nel 2016 è stata programmata, nell'ambito ENGL, la pubblicazione di altri 2 documenti tecnici relativi all'attività dei gruppi di lavoro, Digital PCR e Update nei metodi, quest'ultimo coordinato dal Reparto. Si parteciperà, inoltre, a tutte le attività della rete dei laboratori del controllo ufficiale italiano e europeo.

Nell'anno 2016 sono state svolte le seguenti attività:

- Partecipazione a riunioni organizzate dall'EURL GMFF e da ENGL (European Network GMO analysis), ai Working Group tecnici specifici e alla validazione dei metodi analitici proposti dal notificante nell'ambito della normativa specifica:
  - L'ENGL organizza 2 riunioni plenarie annuali in cui aggiorna il network sulle attività svolte e sulle problematiche tecnico scientifiche emergenti e sulle richieste della

- Commissione. Eventi: 25th plenary meeting 13- 14/04/2016, Ispra Italia (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo); 26th plenary meeting 21-22/9/2016.
- Working Group on digital PCR: WG istituito con lo scopo di redigere linee guida per lo sviluppo e la validazione di metodi di analisi per OGM basati su tecniche di digital PCR. Eventi: una riunione per la stesura del documento, 9-10/3/2016;
  - Working group on update of methods: WG istituito con lo scopo di elaborare linee guida per la valutazione, in fase di rinnovo dell'autorizzazione, dell'applicabilità e della validità dei metodi evento specifici validati in base alla normativa vigente. Eventi: due riunioni 2/2/2016 e 9-10/11/2016, e una web conference 8/4/2016 per la stesura del documento, partecipazione e coordinamento del WG Roberta Onori.
  - Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL:
    - Partecipazione al Ring trial dell' EURL GMFF: validation study VL-02/15 concerning an event-specific method for the detection, identification and quantification of GM-Maize MON87403 (giugno 2016)
    - Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL (denominazione PT, indicazione di analita/parametro/matrice, anno, periodo ed esito)
    - Comparative testings (ILC-EURL-GMFF-CT-01/16). Test Item 1: "Mexican tortillas" identificazione degli eventi di mais GM presenti nel materiale e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati. Test Item 2: "mangime a base di mais" identificazione degli eventi di mais GM 1507, 40278, MIR 162 e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati.
  - Contatti effettuati a marzo 2016 intercorsi con l'EURL di competenza e inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali
    - L'LNROGM partecipa alle riunioni annuali con la rete dei laboratori del controllo ufficiale sulle tematiche di analisi e campionamento degli OGM; in tale ambito effettua un aggiornamento sulle attività svolte a livello europeo. Nell'ambito dell'8° Workshop dei laboratori nazionali del controllo ufficiale OGM svoltosi il 23 e 24 maggio 2016, presso l'IZS delle Regioni Lazio e Toscana (Roma), sono state presentate le attività della Rete Europea dei Laboratori OGM (ENGL).
    - Numero di pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)
    - Partecipazione alla giornata di studio: "Il controllo ufficiale degli OGM nell'alimentazione umana e animale: dal livello nazionale alle specifiche realtà territoriali" 3 marzo 2016 Ministero della Salute Sala Niglio, Viale Giorgio Ribotta, 5 Roma. Nell'ambito di tale evento è stata presentata la comunicazione orale su: "Valutazione del rischio OGM in alimenti e mangimi" e partecipazione alla discussione plenaria sul controllo ufficiale di alimenti e mangimi geneticamente modificati. Proposte per promuovere un miglioramento del sistema attuale.
    - Gruppo di lavoro EFSA Scientific Network on Risk Assessment of GMOs su nomina del Ministero della Salute: Partecipazione al 7th meeting 31 maggio 1 giugno 2016, Parma.

## Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016, in base a quanto previsto dal Regolamento (CE) 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea e agli LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

Durante l'anno 2016 l'EURL-CEFAO ha organizzato e gestito 2 circuiti interlaboratorio:

- 1) 24° PT sulla determinazione di Cd, Pb e Hg nel miele. Questa matrice, già proposta nel 2013, è stata riconsiderata in quanto ampiamente analizzata da molti laboratori di controllo dell'Unione Europea. Infatti, nonostante nell'anno 2013 non fossero stati ancora fissati i Massimi Livelli per Cd e Pb, quasi tutti gli stati membri avevano incluso il controllo di questi elementi nel miele nei loro Piani Nazionali di Monitoraggio dei Residui, fissando "Livelli di Azione" molto diversi tra loro. Data la crescente attenzione manifestata dagli stati membri per la determinazione di questo analita in matrici diverse dal pesce, l'EURL ha anche ritenuto utile includere il mercurio nell'esercizio.

In considerazione dell'entrata in vigore della CR (EU) 2015/1005 in cui è stabilito il Livello Massimo del Pb nel miele, nel 24° PT è stato richiesto ai partecipanti di dichiarare l'accettabilità del campione. Tutti gli LNR hanno partecipato all'esercizio e cinque tra loro hanno sottomesso i risultati usando due differenti tecniche analitiche. Sono stati inoltre ricevuti i risultati anche da 5 laboratori extranetwork. I valori assegnati sono stati attribuiti per tutti gli analiti e le prestazioni dei partecipanti sono state globalmente soddisfacenti. Inoltre tutti i laboratori hanno espresso un corretto giudizio di accettabilità del campione per il Pb. I due rapporti relativi al PT (Short e Final) sono stati emessi e pubblicati nell'area ristretta dell'EURL-CEFAO.

Per quanto riguarda la gestione dei PT, l'EURL-CEFAO ha implementato una nuova area ristretta nel suo sito web che permette ai partecipanti di registrare la loro partecipazione agli esercizi e di sottomettere i risultati insieme a tutti i dettagli analitici richiesti. Nel 24° PT è stato richiesto ai partecipanti di sottomettere i risultati con due modalità: inviando, come di consueto, il modulo compilato via mail e utilizzando anche la nuova area ristretta del sito web dell'EURL-CEFAO per la gestione dei PT, per verificarne il corretto funzionamento.

- 2) 25° PT sulla determinazione dell'As Totale, Cd and Pb nel latte. Questo esercizio è stato unicamente gestito con l'utilizzo della sottomissione dei risultati on-line in considerazione degli esiti positivi ottenuti nella gestione del PT precedente, Il latte è stato scelto in quanto matrice di grande interesse per il network anche in relazione al fatto che gli esercizi organizzati dall'EURL prevedono la ripetizione ciclica di alcune combinazioni matrice/analita per monitorare le prestazioni a lungo termine del network. Nel periodo 2006-2012 sono stati organizzati 6 esercizi sul latte ed è importante evidenziare come il livello di prestazioni del network sia globalmente migliorato negli anni malgrado i bassi valori delle concentrazioni di elementi (As, Cd, Pb) proposte. Questo miglioramento potrebbe essere dovuto non soltanto alla diffusione di tecniche analitiche più sensibili, ma anche alla possibilità offerta agli LNR, grazie all'adesione agli esercizi organizzati dall'EURL, di esercitare i loro metodi analitici. Anche in questo PT il network ha fornito prestazioni soddisfacenti per tutti gli analiti. Questo dato è particolarmente importante specialmente per il piombo in considerazione dei problemi di contaminazione che si possono incontrare nel dosaggio di basse frazioni di massa di questo elemento, che in questo esercizio è stato proposto con una concentrazione del 35% più bassa rispetto all'ultimo PT sul latte. Pertanto questo dato ha confermato non soltanto la stabilità delle prestazioni del network per questo elemento, ma ne ha evidenziato anche il trend di miglioramento. Per quanto riguarda la dichiarazione di conformità del campione per il piombo, tutti i partecipanti hanno espresso il loro giudizio.

L'attività analitica dall'EURL-CEFAO si è focalizzata su vari argomenti affrontando diverse problematiche con l'intento di distribuire linee guida agli LNR. In particolare è stato validato e distribuito un metodo per la determinazione dell'alluminio nel latte per mezzo della spettrometria di assorbimento atomico con fornace di grafite. In considerazione delle notevoli



problematiche di contaminazione relative a questo elemento l'EURL-CEFAO ha fornito indicazioni in merito in base alla propria esperienza.

L'EURL ha inoltre approcciato le problematiche relative allo sviluppo di metodi analitici con l'utilizzo della diluizione isotopica associata con la spettrometria di massa al plasma accoppiato induttivamente. In particolare è stata studiata la bibliografia per individuare le possibili difficoltà della tecnica e per desumere informazioni applicabili nella scelta delle migliori combinazioni isotopo/matrice per un primo sviluppo di un metodo per le matrici di origine animale.

L'EURL-CEFAO ha inoltre organizzato un training dal titolo "Arsenic speciation in food matrices" tenutosi presso i suoi laboratori specificamente dedicato alle esigenze di ricercatori dell'LNR della Lituania.

L'EURL-CEFAO ha inoltre espletato il suo compito di supporto alla Commissione Europea e agli LNR emettendo pareri tecnici connessi a problematiche analitiche, opinioni relative a normative in via di revisione ed effettuando la valutazione annuale dei Piani Nazionali di Monitoraggio dei Residui per il gruppo di sostanze di competenza. In funzione del suo ruolo, l'EURL-CEFAO è stato chiamato a collaborare con gli altri EURL per i residui nell'ambito della revisione della CD 657/EC. A tale scopo questo argomento è stato trattato in occasione del "Workshop annuale per gli LNR" inviando preventivamente ai laboratori un apposito questionario sull'argomento. Nel corso del Workshop sono stati organizzati gruppi di lavoro per dibattere le informazioni raccolte e poi riferire ai partecipanti.

L'EURL *E. coli* ha organizzato nel corso del 2016 due test comparativi per la valutazione esterna di qualità: PT17 con 37 laboratori partecipanti e PT18 con 36 laboratori. Inoltre L'EURL ha erogato formazione specializzata mediante l'esecuzione di un corso di formazione sull'utilizzo della genomica per la caratterizzazione dei ceppi patogeni di *E. coli* e di tre sessioni di training sulla identificazione della presenza di STEC negli alimenti, caratterizzazione molecolare degli isolati mediante PFGE e organizzazione di studi comparativi.

Dal 2013 l'EURL per *E. coli* coordina un'iniziativa finalizzata alla creazione di uno spazio condiviso per l'analisi dei dati ad alta intensità derivanti dall'applicazione delle tecnologie genomiche. Tale attività ha prodotto la realizzazione del portale bioinformatico ARIES (<https://w3.iss.it/site/aries/>), pubblico da ottobre 2015, che nel corso del 2016 ha raccolto, per le applicazioni di genomica, utenti di 10 Stati Membri UE più Cina Australia e argentina.

Il gruppo del laboratorio di riferimento per *E. coli* inoltre coordina, in collaborazione con l'IZS delle Venezie e l'IZS Abruzzo e Molise, le attività del comitato nazionale per la genomica in sanità pubblica veterinaria.

Nel corso del 2016 il Comitato ha organizzato due eventi, uno nell'ambito dell'evento EXPO sanità a maggio 2016 sulla genomica in sanità pubblica veterinaria e uno presso l'IZS Sicilia, sede di Palermo sulla metagenomica.

In merito agli LNR, nel 2016, 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 2016, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del DSPVSA, 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 Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, il DSPVSA 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 2016.

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.

Relativamente al settore latte, sono state elaborate due rette uniche di conversione per la determinazione della carica batterica totale (CBT) a 30°C nel latte crudo di pecora e rispettivamente di capra per permettere l'armonizzazione a livello nazionale della valutazione del parametro CBT.

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, *E. coli*, vibriani, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti nella pecora.

## 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 (CDV, ora Sezione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (*Gazzetta Ufficiale* 8 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto 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 2016

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Sezione per la vigilanza e il controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al doping:

- Nei primi mesi del 2016 è terminato il progetto Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'elaborazione e archiviazione di dati e avvenimenti connessi al doping e la produzione di un Report finale.

- Nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2016 sono state effettuate 65 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001.
- Nel luglio 2016 è stata effettuata una visita ispettiva presso il Laboratorio di Tossicologia Clinica e Antidoping dell'Azienda USL Toscana centro che ha richiesto un nuovo accreditamento (terza certificazione, di validità triennale) al fine di effettuare indagini analitiche volte a rilevare l'uso di sostanze doping negli atleti
- È in svolgimento il progetto sul Passaporto Biologico dell'atleta che si pone l'obiettivo di ancorare le linee guida operative della WADA (World Antidoping Agency) alle logiche del SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida) dell'ISS attraverso un aggiornamento delle evidenze scientifiche sul tema. L'SNLG produce documenti di indirizzo (ovvero linee guida, documenti di revisione rapida e consensus conference) seguendo la metodologia evidence-based condivisa dalle principali agenzie internazionali che sviluppano linee guida (es. NICE, SIGN). Nel 2016 sono state elaborate le strategie di ricerca della letteratura (attraverso la combinazione di parole chiave specifiche) per ciascun quesito della Linea Guida nonché la ricerca sistematica della letteratura stessa, in collaborazione con il Settore Documentazione dell'ISS, tramite interrogazione (via piattaforma STN Scientific & Technical Information Network) di diversi database. Nel giugno del 2016 inoltre, il gruppo di valutatori della letteratura (selezionato tra i membri del panel di esperti o segnalato dagli stessi membri del panel), ha partecipato ad un corso di formazione specifica per la valutazione qualitativa della letteratura e l'estrazione dei dati, organizzato presso l'ISS dal gruppo promotore della LG.

## OKkio alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza nazionale sugli stili di vita e lo stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni, promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Ad oggi rappresenta nel nostro Paese il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con metodologia e strumenti standardizzati su tutto il territorio nazionale e in accordo con la WHO. La raccolta delle informazioni avviene nelle scuole campionate grazie al coinvolgimento di operatori dell'SSN appositamente formati e la collaborazione degli insegnanti; le misurazioni antropometriche avvengono in tutte le Regioni con gli stessi modelli di bilance e stadiometri al fine di rendere uniformi le stime.

Ad oggi sono state condotte, con cadenza biennale, cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) che hanno visto la partecipazione di tutte le Regioni e Province Autonome; ciascuna rilevazione ha raggiunto un campione di circa 45.000 bambini appartenenti a circa 2.600 classi III delle scuole primarie e 45.000 genitori, con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%).

Gli ultimi dati disponibili si riferiscono al 2014 in quanto quelli del 2016 sono in fase di elaborazione e saranno resi noti il prossimo 4 maggio 2017 attraverso un convegno nazionale.

Nel 2014, il campione era costituito da 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli) provenienti da tutte le Regioni italiane. I dati di questa raccolta confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle Regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità: si è passati dal 23,2% di bambini di 8-9 anni in

sovrappeso della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014; per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. 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, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% 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 non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Inoltre, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sottopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 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 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare e 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

## Resoconto attività 2016

La V raccolta dati di OKkio alla SALUTE si è svolta nel 2016 (marzo-giugno) e i questionari di quest'ultima rilevazione hanno previsto l'introduzione di nuove domande, oltre a quelle preesistenti, che hanno riguardato: il peso alla nascita, il tipo di parto (cesareo o naturale/a termine o pre termine), l'allattamento, l'uso del sale iodato in famiglia e a scuola e le abitudini relative alla salute in ambito familiare.

I primi mesi del 2016 hanno, dunque, previsto lo svolgimento di una serie di attività finalizzate ad avviare in tutte le Regioni italiane la raccolta dati; in ordine cronologico è stato necessario:

- mettere a punto gli ultimi test sulla piattaforma predisposta *ad hoc* per l'inserimento dati;
- coordinare le Regioni nella definizione e controllo dell'elenco delle scuole, fornito dal MIUR, al fine di creare una lista di campionamento inclusiva di tutte le scuole presenti sul territorio;

- supportare alcune Regioni, che ne hanno fatto richiesta, nella formazione degli operatori da coinvolgere nella sorveglianza. Le Regioni per le quali è stato necessario organizzare una formazione in loco sono state: Veneto, Calabria e Basilicata;
- procedere al calcolo della dimensione campionaria e successiva estrazione del campione delle scuole da inviare alle Regioni;
- procedere alla creazione di credenziali univoche a livello regionale e aziendale per l’inserimento dei dati in piattaforma web;
- predisporre e inviare a tutte le Regioni il materiale di comunicazione che accompagna la sorveglianza: poster scuola e poster classe, brochure informativa per i genitori e attestati per i bambini.

Durante tutto il periodo della raccolta dati è stato necessario fornire assistenza continua alle Regioni al fine di permettere a tutte di rispettare la tempistica della rilevazione e superare eventuali problemi.

Terminata la raccolta dati (data di chiusura della piattaforma 30 giugno 2016), si è proceduto a:

- pulire il database ed effettuare controlli di coerenza delle variabili;
- produrre analisi preliminari a livello nazionale, regionale e aziendale;
- predisporre apposite cartelle in piattaforma web per la restituzione dei dati alle Regioni e alle ASL;
- preparare i file con i dati regionali e aziendali con campioni rappresentativi;
- aggiornare la reportistica (Report Regionali e Report Aziendali) che sarà messa a disposizione delle Regioni dopo la diffusione dei dati nazionali.

Poiché OKkio alla SALUTE è strettamente collegato all’iniziativa della WHO Europa “Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)”, durante questo anno si è mantenuto costante il confronto con gli altri Paesi partecipanti, attraverso riunioni telefoniche e incontri in presenza.

Grazie all’expertise acquisita nell’ambito dell’eccesso ponderale dei bambini e i fattori di rischio ad esso associati, il nostro gruppo partecipa alla Joint Action Europea “JANPA-Joint Action on Nutrition and Physical Activity” che ha l’obiettivo di contribuire ad arrestare il sovrappeso e l’obesità nei bambini e negli adolescenti entro il 2020. La partecipazione a questa Joint Action è prevista per alcuni work packages specifici: wp2, wp4, wp6 e wp7.

## **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 circa 400 milioni di Europei e 5- 6 milioni di Italiani sono ancora esposti agli effetti della 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 55 “Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica” mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti

della carenza di iodio. La normativa prevede infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato 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 utilizzarlo 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 55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (*Gazzetta Ufficiale* 75 del 31 marzo 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 ed, 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, sempre coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale il possibile e transitorio incremento della frequenza di ipertiroidismo. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione, e un'attività di formazione degli operatori dell'SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: 1) 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 (adulto: 150 microg/die; bambino: 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die); 2) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi; 3) evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi e incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (per es. Cina e Brasile), ma non in altri (es. Svizzera, Marocco, USA).

Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la "riduzione dei disordini da carenza iodica".

L'OSNAMI contribuisce anche alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

## Resoconto attività 2016

L'attività ha riguardato fondamentalmente tre aspetti: il monitoraggio, la formazione degli operatori dell'SSN, e l'informazione della popolazione sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

### *Monitoraggio della iodoprofilassi*

Nell'anno 2016 sono stati analizzati i dati di vendita del sale iodato. I risultati hanno confermato il trend positivo di vendite di sale iodato su tutto il sale venduto soprattutto nella Grande Distribuzione (60%), mentre la vendita di sale iodato si è mantenuta stabile e piuttosto bassa sia nella ristorazione collettiva (24%) che nell'industria alimentare (6%). Se si considera che l'obiettivo indicato dalla WHO, perché il programma di iodoprofilassi abbia successo, prevede che il 90% di tutto il sale utilizzato dalla popolazione sia sale iodato, i dati raccolti pur evidenziando un miglioramento rispetto al passato sono coerenti con il persistere in Italia di una condizione di iodocarenza che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati.

Sempre nell'ambito del monitoraggio, nel 2016 è proseguita la collaborazione con la Direzione Generale Nutrizione del Ministero finalizzato alla ottimizzazione dell'adesione delle Regioni al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, relativamente all'obiettivo "riduzione dei disordini da carenza iodica", soprattutto attraverso la stretta interazione con le strutture territoriali dei SIAN (Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione). Sempre nell'ambito di questa collaborazione si è concluso il monitoraggio della ioduria in scolari residenti nelle uniche 3 Regioni (Liguria, Toscana, Sicilia) che nell'ultimo rapporto sullo stato nutrizionale iodico della popolazione, che si riferiva a dati raccolti tra il 2007 e il 2012, avevano riportato valori mediani di ioduria indicativi di iodosufficienza (ioduria >100 mcg/L). Una preliminare analisi dei dati raccolti in questa nuova indagine ha confermato il permanere di un apporto nutrizionale di iodio pienamente adeguato nella popolazione residente in Toscana e Liguria, mentre nell'area Siciliana del Messinese (in precedenza era stata analizzata l'area di Catania) è stata rilevata una condizione di marginale iodosufficienza.

### *Formazione sul tema della iodoprofilassi*

È proseguita l'attività di formazione del personale dell'SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica, attraverso la partecipazione a numerosi convegni nazionali e corsi accreditati ECM per medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, nutrizionisti, dietisti. L'attività è stata svolta anche in collaborazione con le più importanti Società Scientifiche del Settore endocrinologico (Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP).

### *Informazione sul tema della iodoprofilassi.*

È continuato il supporto tecnico-scientifico alle iniziative divulgative promosse su tutto il territorio nazionale dal Comitato Nazionale Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE e dedicate al programma di iodoprofilassi. Nel 2016 è stato attivato il progetto "Iodoprofilassi nella scuola" nell'ambito del Protocollo d'Intesa per il triennio 2016-2019 siglato dal MIUR, ISS, Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Associazione Medici Endocrinologi-AME, Comitato Nazionale Pazienti Endocrini-CAPE.

### *Sito Web OSNAMI.*

Anche nel 2016 è stato effettuato l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI ([www.iss.it/osnami](http://www.iss.it/osnami)).

## Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro 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;
- fornito 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 2016

Nel 2016 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XVIII edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2016.

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD ([www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad)). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

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. In particolare, a seguito dell'entrata in vigore del D.L. n.6 del 12 gennaio 2016, che ha imposto l'introduzione del numero verde contro il fumo su tutti i pacchetti di sigarette, nel corso del 2016 si è assistito ad un fortissimo incremento nel numero delle telefonate arrivate al TVF, passando dalle circa 3.000 nel 2015 a circa 7.300 nel 2016.

È proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che è stato implementato con un sistema informatizzato. Tale aggiornamento è stato messo online sul sito [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad).

È proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari.



Sono state prodotte nuove pubblicazioni sia di tipo divulgativo che scientifico che sono state messe a disposizione in download sul sito web.

È stato portato a termine il progetto “Sistema di sorveglianza Nazionale sul Tabagismo finanziato dal CCM- Ministero della Salute” che ha messo in rete i centri antifumo e informatizzato i dati del telefono verde contro il fumo e i dati relativi all’aggiornamento dei centri antifumo. Il Progetto ha consentito di individuare la prevalenza dei consumi ma soprattutto raccogliere i bisogni della popolazione e dei servizi.

È stato portato a termine il progetto “Sistema di sorveglianza Nazionale sul Gioco d’Azzardo: progetto sperimentale” finanziato dal CCM- Ministero della Salute” che ha censito i servizi che offrono alla cittadinanza un intervento della problematica legata al disturbo da gioco d’azzardo ed ha realizzato 11 focus group all’interno di servizi selezionati. È stata inoltre condotta un’indagine demoscopica effettuando 3.000 interviste su un campione nazionale rappresentativo della popolazione italiana adulta di 15 anni e oltre.

È partito il progetto “Implementazione dei Sistemi di Sorveglianza sul disturbo da gioco d’azzardo e sull’uso medico della cannabis sul territorio nazionale”. Nel corso del 2016 è stato effettuato un aggiornamento continuo e capillare dell’elenco dei servizi e delle strutture che si occupano della presa in carico di persone affette da disturbi da gioco d’azzardo. È in fase di implementazione un sistema di fitosorveglianza applicato all’uso medico della cannabis. A tal proposito, si sono svolte attività finalizzate al monitoraggio delle prescrizioni delle preparazioni magistrali di cannabis per uso medico, all’aggiornamento del sistema di fitosorveglianza, alla caratterizzazione quali-quantitativa dei prodotti a base di cannabis.

È partito il progetto MADES per il monitoraggio della nuova normativa sul controllo del tabagismo. Nel corso del 2016 sono stati portati a conclusione i protocolli, la pianificazione della raccolta dati e del campione degli studi che partiranno nella seconda annualità.

È stato organizzato un seminario sul disturbo da gioco d’azzardo che ha visto la partecipazione dei servizi che hanno preso parte alle attività sperimentali del sistema di sorveglianza nazionale sulla tematica.

## **Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l’Epatite Virale (PITER)**

Le nuove terapie contro l’infezione da virus dell’epatite C (HCV), i cosiddetti farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) hanno segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell’epatite cronica C. Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all’utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall’insostenibilità per l’SSN, a causa dei costi elevati e dall’alto numero di pazienti che ne avrebbe bisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell’utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L’attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca ideato nel 2012 che ha visto la collaborazione tra l’ISS, l’Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie

Infettive e Tropicali (SIMIT). La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali. Lo studio ha un disegno prospettico e multicentrico. Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento. Lo studio ha i seguenti principali obiettivi:

- Caratterizzazione del profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata all'infezione da HCV nei pazienti in cura in Italia.
- Valutare prospetticamente l'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei nuovi farmaci anti-HCV.

Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HCV che relativi all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica. Sarà possibile costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione. Lo studio sarà uno strumento che potrà guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV.

## Resoconto attività 2016

Durante l'anno 2016 è proseguita la raccolta dei dati di follow-up e terapia dei pazienti precedentemente arruolati ed è stata ampliata la piattaforma informatica con eCRF riguardanti aspetti specifici della terapia anti-HCV.

Inoltre all'interno della Piattaforma sono stati programmati e realizzati tre sottostudi:

1. Valutazione delle interazioni tra i farmaci assunti come terapia cronica e i DAA contenuti nei regimi terapeutici utilizzati in una sottopopolazione di pazienti arruolati in PITER.

Le attività inerenti tale studio hanno riguardato l'analisi dei dati di terapia già inseriti nella piattaforma informatica, rispetto ai dati relativi alla stadiazione della malattia del fegato e dati socio demografici presenti nelle eCRF arruolamento. I dati analizzati sono stati elaborati e pubblicati come manoscritto originale dal titolo "Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic Hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with Interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study" in PLoS One. 2017;12(2):e0172159. doi:10.1371/journal.pone.0172159.

2. Raccolta ed elaborazione dei dati per lo studio *Impatto clinico e farmacoeconomico del "fallimento terapeutico" dei pazienti trattati in prima linea con DAA di seconda generazione con schemi terapeutici interferon free. Dati real life provenienti dalla rete dei centri AISF & SIMIT in PITER*. Le attività inerenti alla realizzazione degli obiettivi dello specifico progetto durante l'anno 2016 hanno riguardato: presentazione del protocollo PITER come emendamento nella seduta del Comitato Etico dell'ISS del 15 marzo 2016. Il protocollo è stato approvato e inviato ai responsabili dei Centri PITER. Hanno aderito allo studio 22 Centri Clinici e nel periodo maggio-giugno 2016 è stata effettuata la raccolta dei dati. I dati clinici di 140 pazienti che hanno avuto un fallimento terapeutico post trattamento antivirale con regimi DAA di seconda generazione sono stati raccolti in modo completo da tutti i centri fino al 15 giugno. È stato eseguito un attento monitoraggio dei dati inseriti previo contatto diretto tra il gruppo di coordinamento PITER e i responsabili del data entry. I dati d'interesse clinico raccolti sono stati i seguenti: dati socio demografici, dati virologici (genotipo), dati relativi i regimi

terapeutici usati (farmaci DAA usati e il periodo di trattamento), dati clinici di rilievo (presenza di insufficienza epatica, presenza di HCC pregressa o come dato incidentale durante o post terapia antivirale). I dati di interesse economico raccolti sono stati i seguenti: numero e tipologia di visite e di esami biochimici e virologici, numero e tipologia delle procedure diagnostiche e terapeutiche, presenza e numero di ricoveri ordinari o in *Day Hospital*, se effettuati, dal momento dell'inizio della prima terapia antivirale con i DAA di seconda generazione fino al momento del fallimento e/o post fallimento. L'analisi descrittiva dei dati clinici e di terapia con DAA è stata conclusa il 25 giugno e i risultati sono stati presentati al European Association for the study of Liver (EASL) Special Conference "New perspectives in hepatitis C virus infection-The roadmap for cure" (23-24 settembre, Parigi). A fine dicembre 2016 è stato prodotto un manoscritto dal titolo: *The clinical and economic burden of failed treatment with HCV Direct Acting Antivirals: Real-life data from the PITER Study* che verrà pubblicato come un articolo originale durante l'anno 2017.

3. Valutazione economica delle strategie per l'estensione dell'accesso ai farmaci anti-HCV nella coorte PITER. La popolazione oggetto del presente studio è costituita da 8.125 pazienti affetti da HCV reclutati all'interno di 93 ospedali pubblici e policlinici universitari italiani inseriti nel registro PITER da maggio 2014 a dicembre 2015. Lo studio ha mirato a stimare il rapporto costo-efficacia tra due diverse strategie terapeutiche: Strategia 1: trattare tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio di fibrosi (F0-F4) con DAA di seconda generazione; Strategia 2: trattare i pazienti in stadio di fibrosi F3/F4 e tutti coloro considerati prioritizzati secondo le linee guida scientifiche, e i rimanenti pazienti quando raggiungono lo stadio F3. Dai risultati emersi nell'analisi, abbiamo dimostrato come l'estensione dell'accesso ai DAA IFN-free di seconda generazione anche ai pazienti nelle prime fasi di fibrosi sia una strategia costo-efficace rispetto al trattamento dei soli pazienti considerati prioritari, con un ICER pari a €9.000/QALY.

È un dato di fatto che, sebbene in un'ottica di breve periodo ritardare il trattamento dei pazienti meno gravi potrebbe apparire un'opzione attraente, in realtà non tiene conto dei benefici di prevenzione del trattamento anti-HCV, che impedisce, o almeno ritarda, la progressione della malattia. Lo studio analizza anche il prezzo dei regimi DAA secondo il quale la strategia di trattare tutti i pazienti *in care* risulta non solo costo efficace ma anche *cost-saving*.

È stato prodotto e inviato per la sottomissione un manoscritto dal titolo "Modelling cost-effectiveness and health gains of a universal vs. prioritized HCV treatment policy in a real-life cohort" attualmente in fase di revisione.

Durante l'anno 2016 sono state presentate 15 comunicazioni a congresso, relative ai risultati dello studio.

## 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 2016

Nel corso del 2016, non essendo state assegnate risorse economiche e di personale per lo sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2015, le relative attività sono state necessariamente limitate.

Si è comunque conclusa l'analisi della letteratura scientifica sugli effetti dei cambiamenti climatici sull'esposizione occupazionale alla radiazione solare condotta in collaborazione con il Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e ambientale (DiMEILA) dell'INAIL. I risultati di tale attività sono stati pubblicati in un numero monografico degli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* dedicato al rapporto tra i cambiamenti climatici e la salute occupazionale.

## Progetto EURO CARE

EURO CARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è coordinato dall'ISS e dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e, in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumore europei. Ad oggi il network EURO CARE conta 117 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e EFTA. L'ultima edizione dello studio (EURO CARE-5) è arrivato a coprire il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le Regioni Europee.

Lo studio EURO CARE ha prodotto oltre 150 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed (l'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EURO CARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EURO CARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EURO CARE-3) e *European Journal of Cancer* (EURO CARE-4 nel 2009, EURO CARE-5 nel 2015).

Obiettivo principale di EURO CARE è monitorare nel tempo la sopravvivenza e la prevalenza per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le disuguaglianze esistenti tra Paesi o all'interno dei Paesi. EURO CARE ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra Paesi dell'Est e Paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale la comparazione ha evidenziato una sopravvivenza inferiore alla media Europea nel Regno Unito e in Danimarca

per molti tumori solidi. In questi e in altri Paesi i risultati di EUROCARE hanno quindi influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici, contribuendo al disegno dei Piani Oncologici Nazionali e alla valutazione della loro efficacia.

Il valore aggiunto EUROCARE è quello di fornire indicatori standardizzati, controllati per qualità e realmente comparabili tra Paesi. Tutto ciò viene realizzato grazie alla centralizzazione della raccolta dati, dei controlli di qualità e dei metodi di analisi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure. Il Reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS-ISS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS (SIDBAE) che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati specifiche per il progetto. La banca dati EUROCARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione Europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'Unione Europea, sullo studio delle neoplasie maligne linfoidi o mieloidi (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche (studio EUROPREVAL).

EUROCARE contribuisce alla realizzazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal Work Package su Health Information, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership europea EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'Institute for Health and Consumer Protection (JRC-IHCP), uno dei sette Joint Research Centers con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria dello *European Network of Cancer Registries* (ENCR) ed ha avviato iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholder coinvolti nel settore, tra cui EUROCARE. L'attuale call for data europea rivolta ai registri tumore è stata fatta in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCARE, IARC, CONCORD). È stato concordato un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). È stato implementato un unico portale per l'acquisizione via web dei dati dei registri presso il JRC di Ispra che si fa carico dell'inoltro dei dati ai vari studi. EUROCARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di *controllo di qualità dei dati*, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

## Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 è stata ultimata la lavorazione di lavori scientifici previsti nel Piano di Pubblicazione EUROCARE-5 sulla sopravvivenza per specifiche neoplasie o per specifiche sottopopolazioni e sulla prevalenza dei tumori in Europa per i principali gruppi nosologici. In

particolare è stato pubblicato un articolo sulla sopravvivenza di adolescenti e giovani adulti (*Lancet Oncology* 2016), ed è stato accettato per la pubblicazione uno studio sulla sopravvivenza dei tumori tiroidei (*European Journal of Cancer*).

Nel 2016 è proseguita la fase di acquisizione e controllo di qualità dei dati dello studio EURO CARE-6. La nuova *call for data* include tutti i casi di tumore diagnosticati in 30 Paesi Europei fino a tutto il 2012, con follow-up per l'accertamento dello stato in vita al 31/12/ 2013. Le procedure di controllo di qualità, gestite da ISS, sono state adeguate al nuovo protocollo che include un maggiore dettaglio per le variabili cliniche (grading, stadio alla diagnosi e trattamento). Le nuove procedure di controllo di qualità sono state allineate al *Technical Report ENCR 2015* pubblicato dall'Associazione Europea dei registri tumori (ENCR) su armonizzazione e qualità dei dati. Particolare attenzione è stata dedicata all'informazione relativa all'istologia (rilevante per lo studio dei tumori rari e per patologie di interesse clinico) e a stadio e trattamento terapeutico (necessari per interpretare i motivi delle differenze di esito).

Le anomalie riscontrate sono state oggetto di validazione e revisione da parte dei registri.

È proseguita la collaborazione con il Joint Research Centre (JRC) di Ispra e la rete Europea dei registri tumori (ENCR) finalizzata ad armonizzare e validare le procedure per il controllo di qualità dei dati dei registri tumori e diffondere gli indicatori epidemiologici prodotti da EURO CARE nel portale Europeo gestito da JRC (nuovo sito ECO: *European Cancer Observatory*).

## ***Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS***

Il Programma, finanziato dal Ministero degli Esteri per 20 milioni di Euro, prevede il supporto ai piani strategici del National Department of Health del Sudafrica nella lotta contro HIV/AIDS. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health (NDOH), i Department of Health Provinciali (PDOH), e il South African Medical Research Council (SAMRC) Il Programma è organizzato in tre componenti, di seguito elencate.

Componente 1 Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS; questa componente è volta alla creazione di una rete di siti clinici e di laboratori capaci di fornire servizi sanitari di elevata qualità e di condurre ricerca clinica nel settore pubblico.

Componente 2 Produzione; questa componente prevede il trasferimento tecnologico al Sudafrica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini secondo standard GMP (*Good Manufacturing Practice*).

Componente 3 Sperimentazione vaccinale; questa componente prevede la conduzione di un trial vaccinale di fase II con il vaccino terapeutico Tat contro l'HIV/AIDS, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Il Programma, iniziato nel 2008, ha raggiunto e completato gli obiettivi previsti al termine del 2016 e finirà a febbraio 2017.

Componente 1 Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. L'intervento si è sviluppato nelle seguenti Province: i) Gauteng, con il distretto sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, con il distretto sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, con i distretti Sanitari "Ehlanzeni", "Gert Sibande" e "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), con il distretto sanitario "Umzinyathi". Il supporto è stato attuato seguendo molteplici direttrici di intervento concordate con le controparti sudafricane.

A. Potenziamento della capacità operativa delle cliniche pubbliche. L'intervento è stato orientato al rafforzamento dell'operatività delle cliniche pubbliche mediante la provvisione di piccole attrezzature e presidi medico-chirurgici, e al raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standard) nelle sale di attesa e nelle farmacie mediante la messa in opera di attrezzature infrastrutturali.

B. Potenziamento della gestione dell'informazione sanitaria. L'intervento è stato teso al miglioramento della gestione degli strumenti di informazione sanitaria, sia in forma cartacea (compilazione e archiviazione delle cartelle cliniche) ed elettronici (implementazione dei "registri ART e pre-ART" e del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale, tramite la fornitura di catalogatori blindati anti-incendio a moduli semoventi, computer, unità di back-up esterne, sessioni di supporto tecnico on-site, arruolamento di "data capturers", corsi di formazione per il management e per l'uso dell'informazione).

C. Implementazione dei servizi sanitari essenziali nei contesti "svantaggiati". Il Programma ha reclutato personale specializzato (medici e assistenti sociali) che è stato organizzato, dopo corsi di orientamento, in team mobili che ruotavano tra le cliniche pubbliche localizzate nelle aree rurali remote o sub-metropolitane.

D. Formazione professionale. L'intervento si è articolato con corsi volti a qualificare e certificare il personale infermieristico alla somministrazione della terapia antiretrovirale (corsi NIMART); ad aggiornare e formare personale medico e infermieristico nel management dell'infezione da HIV e della terapia antiretrovirale, della tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; a qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

E. Capacity building per la ricerca clinica nel settore pubblico. È stata creata una piattaforma clinica e laboratoristica per la ricerca clinica nel settore pubblico. La piattaforma di avvale di due Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, nel Gauteng; WSUHVRU, nell'Eastern Cape) create presso università locali, fornite di laboratori attrezzati e di farmacia, con personale qualificato secondo i requisiti di *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP), integrate con le cliniche pubbliche presenti nelle aree di reclutamento, con i laboratori di diagnostica pubblici locali, e i laboratori di ricerca avanzata in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

F. Community Involvement. Il Programma ha implementato vasti programmi di coinvolgimento ed educazione delle comunità locali nel campo dell'HIV/AIDS. Le comunità erano attivamente coinvolte nelle attività relative alla ricerca clinica grazie ai Community Advisory Boards e Groups (CAB/CAG) stabiliti presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2 Produzione. L'intervento era volto a generare in Sudafrica una facility per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano. Ciò è stato realizzato tramite la creazione di una struttura GMP presso "BIOVAC", una Biotech a partecipazione pubblico-privata, a Città del Capo. L'intervento si è concluso con il trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat secondo standard GMP.

Componente 3 sperimentazione clinica. L'intervento prevedeva la preparazione e la conduzione di un trial vaccinale terapeutico di fase II (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca MeCRU, e uno studio di follow-up (ISS T-003 EF-UP) che si sono conclusi, con il raggiungimento degli obiettivi di sicurezza e immunogenicità, nel 2016. Il trial, randomizzato, in doppio cieco, ha confermato ed esteso i risultati ottenuti con il trial di fase II ISS T-002 condotto in Italia.

## Resoconto attività 2016

Componente 1 Rafforzamento dei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. Nel 2016 è stato completato l'intervento volto al rafforzamento del sistema informativo sanitario, con la consegna degli ultimi catalogatori per cartelle cliniche alle cliniche pubbliche nell'area di reclutamento dell'Unità di Ricerca Clinica WSUHVRU nella provincia del Eastern Cape. Nel settembre 2016, il personale ISS-CNAIDS ha effettuato le ultime visite di supporto e verifica alle cliniche pubbliche supportate con il Programma.

Componente 2 Produzione. Tutte le attività relative alla unità produttiva GMP per vaccini presso BIOVAC, Città del Capo, erano già state concluse nel 2015. Nel 2016 è stata completata da BIOVAC la rendicontazione delle spese sostenute tramite il Programma.

Componente 3 sperimentazione clinica. Nel maggio 2016 è stata completata l'ultima visita dello studio clinico di follow-up al trial vaccinale (ISS T-003 EF-UP). In seguito, sono state effettuate le ultime visite di monitoraggio al sito clinico da parte del personale ISS-CNAIDS e della Contract Research Organization (CRO) Triclinium. Dopo il monitoraggio e il cleaning del database dello studio da parte di Triclinium, nell'ottobre 2016 il data base è stato locked (ovvero chiuso in via definitiva) con l'autorizzazione di ISS-CNAIDS. L'analisi dei dati dello studio di follow-up è tutt'ora in corso. Il rapporto finale sui progressi dello studio è stato inviato al Medicine Control Council del Sudafrica nel dicembre del 2016.

Valutazione dei risultati e dell'impatto del Programma. La valutazione dell'impatto del Programma è stato affidato dall'ente finanziatore (Ministero degli Affari Esteri Direzione Generale della Cooperazione allo Sviluppo) alla United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), che ha effettuato le visite di valutazione in due fasi, nel 2014 e nel 2015, ed ha emesso il rapporto conclusivo di valutazione nel settembre 2015.

Nel maggio 2016, il rapporto è stato appeso al sito web ufficiale di UNIDO. Il rapporto conclude che "Overall, the project was deemed highly relevant, and the implementing partners proved to be efficient and effective in executing the work". UNIDO indica nel rapporto che la sostenibilità dei risultati conseguiti necessita l'impegno delle parti, e indica agli stakeholders del programma alcune vie per quanto riguarda il sostegno alle Unità di Ricerca Clinica nel trovare partners e sponsors per futuri studi clinici, e a BIOVAC per quanto concerne l'impiego della facility GMP.

Sostenibilità dei risultati acquisiti. La continuazione della sperimentazione del vaccino Tat e la mobilitazione di risorse per la sostenibilità dei risultati acquisiti è stata auspicata da un Panel of Experts presieduto dal Presidente del SAMRC, nonché dal Ministro della salute del Sudafrica, da UNIDO, e dai partecipanti (esperti sudafricani e internazionali nel campo HIV/AIDS) ad un workshop *ad hoc* organizzato da UNIDO. ISS-CNAIDS, NDOH e SAMRC hanno organizzato nel 2016 incontri con vari donors internazionali, incluso l'Health Partner Forum del Sudafrica, per la costruzione di una partnership volta alla continuazione della sperimentazione e alla sostenibilità dei risultati raggiunti.

## Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa,



inclusa l'Italia, e in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento. La distribuzione geografica dei ceppi di HIV è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei Paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF in una data Regione geografica può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica di quella Regione. I differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro Paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2015 è stata del 28,3%, in aumento rispetto ai dati del 2014. Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro Paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, la WHO ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con questi obiettivi, il Centro, tramite il Reparto di Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo, è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro Paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dalla WHO. In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, il Centro porta avanti programmi mirati a investigare la prevalenza delle diverse forme genetiche di HIV (sottotipi e CRF) e delle varianti del virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali in selezionate popolazioni sensibili (tossicodipendenti, omosessuali, detenuti e lavoratrici del sesso) e a caratterizzare le forme genetiche di virus co-infettanti in individui HIV-infetti, quali HBV e HCV.

## **Resoconto attività 2016**

Nel 2016 è continuata la raccolta e l'analisi di campioni di individui italiani e stranieri appartenenti a popolazioni sensibili, quali detenuti, migranti, omosessuali, tossicodipendenti e lavoratrici del sesso. Un primo studio è stato effettuato su 69 detenuti HIV-positivi ed ha

coinvolto 7 centri clinici nel Nord, Centro, Sud Italia e Sardegna, oltre al Centro Nazionale AIDS dell'ISS. In 14 di questi detenuti è stato possibile identificare i sottotipi di HIV infettanti i quali sono risultati essere per l'86% di sottotipo B e per il restante 14% di sottotipo non-B, compresa una forma ricombinante (CRF02\_AG). In questi detenuti caratterizzati per HIV sono state messe in evidenza anche varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Queste varianti erano presenti nelle persone in ART, ma anche nelle persone naive per la terapia, e in particolare nel 22% di esse. Nei 69 detenuti positivi per HIV arruolati si è inoltre messa in evidenza la presenza di co-infezione con HBV o HCV, attuale o pregressa nell'81,2% di essi, per entrambi i virus, mentre ben il 69,6% risultata avere o avere avuto una doppia infezione HBV/HCV. Infine, è stata valutata la prevalenza dei sottotipi di HCV in 42 detenuti. I sottotipi più rappresentati erano l'1a e il 3a, i quali sono stati riscontrati nel 42,9% e nel 40,5% dei casi, rispettivamente. Meno rappresentati erano i sottotipi 4d e 1b. Da notare che il sottotipo 1b è quello più prevalente nella popolazione generale italiana. L'alta prevalenza di infezione da HBV e HCV nei detenuti HIV-positivi, così come l'eterogeneità delle forme genetiche di HIV e HCV suggeriscono fortemente la necessità per l'Italia di adottare strategie di sorveglianza sistematica della prevalenza delle infezioni da HIV, HBV e HCV e delle forme genetiche di questi virus per adottare adeguati piani di intervento. Questi dati sono stati pubblicati recentemente su una rivista "peer reviewed".

Nell'ambito degli studi su altre popolazioni sensibili, il Centro sta investigando l'eterogeneità delle varianti genetiche di HIV nella popolazione italiana e nella popolazione straniera, coinvolgendo un network di 15 centri clinici del Nord, Centro, Sud Italia e della Sardegna. Alla fine del 2016 erano stati raccolti campioni di plasma da circa 750 individui HIV-positivi. I dati preliminari confermano un'estesa eterogeneità delle forme genetiche di HIV nella popolazione dei migranti e un incremento, nel tempo, di forme non-B, in particolare delle forme ricombinanti, nella popolazione italiana. Inoltre sono state rilevate varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali anche in individui naive per la terapia per HIV. Questi dati preliminari indicano che la distribuzione delle forme genetiche è in continua evoluzione e suggeriscono la necessità, anche urgente, di dotare il nostro Paese di una forma di sorveglianza delle varianti molecolari e genetiche di HIV e dei virus ad esso associati, in analogia a quanto già avviene in altri Paesi europei ed extraeuropei.

## **Programma Oncotecnologico**

Il Programma Oncotecnologico ha lo scopo di favorire lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il Programma è coordinato dall'ISS e prevede la collaborazione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il Programma è articolato in diversi sottoprogetti focalizzati su diverse aree scientifiche in ambito preclinico e clinico.

Nel corso del 2016 hanno assunto un maggior rilievo gli studi rivolti alla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione inoltre di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale, può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.

Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale primitivo maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di CSC derivate da glioblastomi umani. Sono oggetto di studio in particolare i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori e un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Nell'ambito di questo programma è stato valutato il possibile impiego antitumorale di farmaci già utilizzati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche come gli inibitori di pompe protoniche e gli inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H<sup>+</sup> all'interno della cellula. Per quanto riguarda il ruolo della retrotrascrittasi, è stato generato un anticorpo monoclonale utilizzabile per western blot, immunofluorescenza e immunisto chimica. Utilizzando questo anticorpo si è vista un'aumentata espressione di retrotrascrittasi in lesioni pre-neoplastiche di prostata e colon.

Il programma ha inoltre previsto di ampliare la possibilità di studiare l'attivazione delle principali vie di segnale implicate nella trasformazione e progressione tumorale mediante la citometria di massa, una tecnologia che ne consente lo studio a livello di singola cellula. Tale approccio arricchirà le informazioni ottenute mediante lo studio proteomico in fase inversa (RPPM) condotto dall'ISS nell'ambito di altri programmi di ricerca collaborativa. Attualmente è in corso la valutazione di cellule ottenute da carcinomi sierosi ad alto grado dell'ovaio.

Una ulteriore linea di ricerca è infine focalizzata sullo sviluppo di un vaccino cellulare anti-tumorale personalizzato. È in corso una sperimentazione clinica con l'utilizzo di una nuova sottopopolazione di cellule dendritiche (IFN-DC, oggetto di un brevetto dell'ISS), caricate con tumore autologo e utilizzate come farmaco cellulare per attivare il sistema immunitario dei pazienti nei confronti degli antigeni tumore-associati (TAA) per il trattamento di linfomi indolenti di tipo follicolare (FL), una neoplasia recidivante ancora considerata incurabile, nonostante i recenti progressi di alcuni protocolli terapeutici.

## **Resoconto attività 2016**

Dopo alcuni anni sono state finanziate alcune attività nell'ambito del programma Oncotecnologico che hanno rappresentato la sviluppo di attività precedentemente condotte.

Lo studio del modello delle CSC è proseguito con la generazione di anticorpi monoclonali che riconoscessero antigeni di superficie delle CSC ottenute da carcinomi del colon-retto e del polmone (non a piccole cellule). Dopo la fase di immunizzazione di topi immunocompetenti con CSC vitali sono stati prodotti ibridomi con cellule murine di mieloma. Delle migliaia di cloni ottenuti sono stati selezionati 60 cloni per il colon e 37 per il polmone sulla base della reattività con CSC e dell'assenza di reattività con le cellule emopoietiche normali. A seguito di

una ulteriore selezione basata sulla reattività con pannelli più ampi di cellule è stato approfondito lo studio degli anticorpi monoclonali (MAb) prodotti da 8 cloni anti-CSC di colon e 4 di polmone. Oltre all'attività in citometria a flusso e immunostochimica alcuni Mab hanno mostrato effetti funzionali come impedire l'adesione delle cellule al substrato, ridurre la crescita cellulare, inibire la migrazione e indurre modificazioni morfologiche. Di alcuni anticorpi è stata individuato l'antigene verso cui sono specifici.

Per valutare il ruolo dei sistemi di riparazione del danno al DNA e la possibilità che rappresentino un bersaglio terapeutico nel glioblastoma sono stati eseguiti esperimenti di citotossicità utilizzando una serie di composti noti per la loro capacità di inibire le chinasi attivate nei processi riparativi dei danni al DNA. Tra i composti analizzati, solo l'UCN-01, un derivato della staurosporina con una efficacia 100 volte superiore *in vitro* e ben tollerato *in vivo*, si è rivelato capace di ridurre significativamente la sopravvivenza della cellule staminali di glioblastoma (GSC). La capacità di riparare danni al DNA può favorire la resistenza delle cellule di glioblastoma alle radiazioni ionizzanti. L'analisi condotta su numerose linee di GSC evidenzia una relazione diretta tra la resistenza alle radiazioni e quella al trattamento con temozolomide ( $p = 0,0029$ ) che congiuntamente alla chirurgia e radioterapia è considerato il trattamento standard nel glioblastoma. I gradi più elevati di radio-chemioresistenza sono stati osservati nelle linee di GSC caratterizzate da elevato indice clonogenico e veloce espansione.

L'analisi delle micro vescicole prodotte da tumori è stata utilizzata per valutare la possibilità di sviluppare nuovi metodi per la diagnostica predittiva in diversi tipi di tumore. Sono stati analizzati sieri e plasma da pazienti e da donatori sani mediante tecnica RPPA ed ELISA individuando oltre 40 analiti diversamente espressi nei pazienti rispetto ai sani. Nei pazienti con carcinoma della prostata è stata individuata una "signature" predittiva dello sviluppo di metastasi a distanza di tempo dall'intervento chirurgico.

Sono state poste in coltura, liquida o in organoidi, cellule da carcinoma renale da un numero elevato di pazienti. Sono inoltre stati realizzati xenotrapianti di carcinoma renale in topi immunodeficienti. Utilizzando questi modelli è stato possibile studiare le vie di segnale cellulare attivate in queste cellule. In un caso è stato possibile evidenziare l'analogia di comportamento del tumore nella risposta al sunitinib nel paziente e nel topo portatore di xenotrapianto.

Per quanto riguarda lo studio degli inibitori di retrotrascrittasi è stato prodotto un anticorpo utilizzabile in western blot, immunofluorescenza e immunostochimica con il quale è stata evidenziata l'aumentata espressione di LIN-1 in lesioni pre-neoplastiche di colon e prostata.

## **Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical ex”**

In Sudafrica le campagne governative per combattere l'infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in cART. Tuttavia, ancora oltre il 40% delle persone infettate da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4+ è piuttosto basso ( $\leq 200$  cellule/ $\mu$ l). Questi pazienti hanno un elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza al protocollo terapeutico da parte dei pazienti, una situazione

piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla terapia ed è associata con un'incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace, con completa assenza del virus nel sangue, la terapia non è in grado di ridurre l'immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l'omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in altri distretti dell'organismo, oltre al sangue, e non è in grado di agire sui reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione. Pertanto, nonostante la migliore accessibilità alla cART, le persone infettate da HIV possono andare incontro ad un rischio incrementato della trasmissione del virus, allo sviluppo di co-morbidità e ad ospedalizzazione, con conseguente aumento dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

In questo scenario, i vaccini terapeutici contro l'HIV possono giocare un ruolo fondamentale nel migliorare l'efficacia della cART e la risposta clinica.

In tale ambito il vaccino Tat, precedentemente testato come approccio terapeutico in fase I in Italia e in due distinte fasi II in Italia e in Sudafrica, che hanno dimostrato che, quando somministrato agli individui HIV-positivi, esso è sicuro, induce un aumento del numero delle cellule T-CD4+, rigenera l'omeostasi e riduce sia l'immunoattivazione, sia il reservoir virale.

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV già valutato in studi clinici di fase I e II sia in Italia che in Sudafrica hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART. In particolare tali studi hanno fornito importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento delle cellule CD4+, il bersaglio del virus e l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

## Resoconto attività 2016

Nell'ambito del progetto "Vaccines for poverty-related diseases" promosso dall'European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) nel 2016 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ e uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti T CD4+, immunoricostruzione, riduzione dell'immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (es. tubercolosi) e metaboliche (es. malattie cardiovascolari). Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità clinica in siti sudafricani selezionati.

Gli obiettivi del VaxTat sono:

- Condurre due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ e uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, utilizzando il vaccino Tat e portare questo vaccino alla sua registrazione negli adulti in Sudafrica. L'obiettivo primario del trial negli adulti è l'aumento del numero delle cellule T CD4+ negli individui in cART vaccinati. Obiettivi secondari sono la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino, la sua capacità di ripristinare l'omeostasi, la riduzione del DNA provirale nelle cellule del sangue e gli effetti del vaccino sia sulla tubercolosi, che sull'insorgenza di patologie cardiovascolari. L'obiettivo primario dei trial negli adolescenti e bambini è la definizione della sicurezza e della dose efficace in queste fasce di età. Sono inoltre previsti studi di Economia Sanitaria per valutare l'impatto della vaccinazione con Tat sull'epidemia e sui costi di Sanità Pubblica.

- Rinforzare la capacità di ricerca clinica in Sudafrica. Sulla base degli ottimi risultati conseguiti con il progetto di cooperazione tra Italia e Sudafrica precedentemente finanziato dal Ministero degli Esteri, si continuerà a validare piattaforme cliniche e di laboratorio nel settore pubblico rinforzando in questo modo l'SSN.

## Registro nazionale AIDS (RAIDS)

In Italia 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 del Paese (es. ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie del Paese). Con il decreto del 28 novembre 1986 (*Gazzetta Ufficiale* n. 288, del 12 dicembre 1986), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal Centro Operativo AIDS (COA) in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'archiviazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso dei WHO/Centers for disease control and prevention (CDC) 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 (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*) 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 COA ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Dal 2012 la copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

## Resoconto attività 2016

La segnalazione di decesso per AIDS non è obbligatoria per legge. Per questo motivo dal 2006 il COA, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nel RNAIDS.

I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2013 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli del registro di mortalità dell'ISTAT.

I dati sulla mortalità in persone con AIDS, pertanto, sono stati validati fino al 2013, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT.

Dal 1982 ad oggi sono stati segnalati al RNAIDS oltre 68.000 casi di AIDS, più di 43.000 segnalati come deceduti.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 51,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2015 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU).

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.

Nel 2015 sono stati diagnosticati 789 nuovi casi di AIDS pari ad un'incidenza di 1,4 nuovi casi per 100.000 residenti, poco meno di un quarto delle persone diagnosticate aveva 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: nell'ultimo decennio è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS, passando dal 20,5% del 2006 al 74,5% del 2015.

Il numero dei casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio, tale diminuzione può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza.

## Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'ISS dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo DM del 29 novembre 1993 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, Growth Hormone (GH) o anche recombinant GH (rGH). Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'AIFA dal 2004 ad oggi, attraverso le "Note per la rimborsabilità dei farmaci".

Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 5 luglio 2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19/06/2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla

prescrizione di questa terapia in termini di rimborsabilità, che è subordinata alla registrazione delle prescrizioni. Viene confermato l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Secondo le linee guida dei CDC americani, la sorveglianza epidemiologica è la "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi". Questa definizione implica che i dati e la modalità della loro raccolta, che deve essere effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili, e in cui la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità e l'archiviazione delle informazioni raccolte. Un registro informatizzato consente di attuare tali procedure e, nel caso del RNAOC, il database è stato strutturato su un applicativo web dedicato e sull'importazione di dati provenienti da altri database regionali.

L'applicativo web è stato progettato e realizzato dal Gruppo di Lavoro del RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA ed è costituito da un modulo on-line il cui accesso è regolato da credenziali e articolato in schede che riproducono una cartella clinica specialistica. I dati richiesti come obbligatori sono derivati dalla normativa vigente e risiedono essenzialmente in dati anagrafici, necessari per gli aspetti amministrativi e di controllo su eventuali abusi, e dati clinici, conseguenti alle disposizioni AIFA riguardo le diagnosi per cui è rimborsata la terapia con rGH. L'accesso degli autorizzati all'applicativo avviene con diversi "profili", rappresentati dal "supervisore" e dall' "utente", accessi che consentono di inserire dati, e dall' "esaminatore", che consente solo di visualizzare dati inseriti. 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.

Alcune Regioni (Piemonte, Veneto, Lazio e Campania) hanno database regionali per la raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, per cui in tali casi è stata prevista la confluenza nel database nazionale, previa comparazione dei campi obbligatori per il RNAOC. Il RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale. È anche importante sottolineare il ruolo del 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 l'importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione del 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.

Il RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.



## Resoconto attività 2016

Aggiornamento dell'applicativo web: i contenuti dell'applicativo sono costantemente aggiornati in relazione alla normativa e alle esigenze degli utenti o alle necessità riscontrate. Aggiornamento degli accreditamenti in base alle disposizioni regionali e alle modifiche degli utenti: in totale al 2016 aderiscono al registro web 16 Regioni e 2 province autonome; con 168 centri e 237 UO. Le autorizzazioni agli accessi raggiungono i 351 accreditamenti, di cui 233 supervisori, 104 utenti e 14 esaminatori regionali.

Integrazione dei database regionali: è stato elaborato e proposto un file di “scambio” in cui sono riportati i campi obbligatori dell'applicativo web e sul quale sono state elaborate le tabelle di transcodifica. Con tale procedura, Piemonte, Veneto, Campania e Lazio hanno comunicato i propri dati che sono stati, in parte, elaborati.

Elaborazioni nazionali: l'estrazione del database è effettuata a cadenza semestrale e sui dati si effettuano controlli di congruità, che hanno permesso di identificare assenze o incongruenze in schede o campi obbligatori, con la successiva richiesta di integrazione/correzione da parte del centro clinico. Le elaborazioni sono riportate nel rapporto annuale (rapporto ISTISAN). Sito web: il sito web del RNAOC ([www. http://www.iss.it/rnoc](http://www.iss.it/rnoc)) viene costantemente aggiornato con le informazioni utili nella tematica del trattamento con rGH. Newsletter: il RNAOC invia una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, pubblicata anche sul sito web, che aggiorna sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell'area tematica. Nel 2016 sono state diffuse 4 newsletter.

Rapporto annuale: come previsto dalla Nota 39, il RNAOC produce un rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN (in corso di pubblicazione), che viene inviato all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

Attività di coordinamento: è stato elaborato un documento prodotto con le Società Scientifiche “I criteri regionali di accreditamento dei centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita a supporto delle commissioni regionali per il trattamento con ormone della crescita. Documento Congiunto” sul tema delle autorizzazioni al trattamento con rGH sottoposte alle Commissioni Regionali per il GH. Il documento è stato sottoposto al Tavolo per la Farmaceutica della Conferenza Stato-Regioni in modo da renderlo disponibile agli organi regionali competenti.

Sono allestite procedure di integrazione delle informazioni che prevedono campi e formati in grado di essere analizzati insieme ai dati dell'applicativo web.

## Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali tasso di attacco (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.

Nasce intorno alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto MONICA-*Monitoring Cardiovascular Diseases* WHO- nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la

realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno permette 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, "pesati" secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione di infarto del miocardio e accidente cerebrovascolare basati sui 'nuovi' criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta, e dell'ictus ischemico ed emorragico basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi coronarici e all'utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC). 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 con i dati raccolti attraverso l'*Health Examination Survey* (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolti informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota. 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, 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 segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-Cardiovascular Indicators Surveillance Set supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. 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, è stato sviluppato dal Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari del CNESPS un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it). Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto

formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell'area di Zagabria in Croazia.

## Resoconto attività 2016

Sono proseguite le attività del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all'accordo di collaborazione con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal Reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

In particolare è stato installato il programma del registro per il merge tra mortalità e SDO, per l'identificazione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari maggiori attraverso i codici ICD delle diagnosi di dimissione ospedaliera e delle cause di morte, per la selezione del campione di eventi da validare, per la stima dei Valori Predittivi Positivi dei codici ICD, per la raccolta e l'inserimento dei dati necessari alla validazione degli eventi provenienti dalle cartelle cliniche ospedaliere, per la validazione degli eventi attraverso l'applicazione dei criteri diagnostici MONICA o i nuovi criteri della *European Society of Cardiology/American College of Cardiology Criteria*, per l'applicazione di VPP dei codici stimati già stimati al database degli eventi correnti identificati attraverso il merge, della stima degli indicatori Tasso di Attacco e Letalità.

In particolare, il giorno 11/3/2016 si è svolto a Lenola, in provincia di Latina, un convegno dal titolo 'Prevenzione e sorveglianza delle malattie cronico degenerative nella provincia di Latina' in cui è stata dedicata una presentazione a 'Il Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari' dove sono stata descritte le attività inerenti al registro di Latina.

Il giorno 15/12/2016 si è svolto a Latina una riunione operativa in cui sono stati valutati i dati disponibili di SDO e mortalità della provincia di Latina per l'anno 2013 (ultimo disponibile). È stato effettuato una prova di merge dei dati anche se non erano disponibili le cause di morte secondarie codificate secondo l'ICD. È stata inoltre valutata la necessità di recuperare i dati relativi alle 'SDO extra-regionali' (ricoveri extra territorio dei residenti nell'area di Latina). Si è verificata la necessità di completare la raccolta dei dati di base (mortalità e SDO) necessari al merge.

Sono proseguite le attività riguardanti il Progetto europeo BRIDGE-Health (*Bridging information and data generation for evidence-based health policy and research*) (iniziato il 1° maggio 2015). Il Progetto ha l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di *health information*. Il Reparto coordina il *Working Package 8-Platform for population based registries*. Attraverso la costituzione di un network di esperti ha l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione. È stato elaborato un questionario *ad hoc* per la raccolta delle principali informazioni metodologiche e operative relative ai registri di popolazione che è stato utilizzato per intervistare i responsabili dei registri di popolazione in diversi ambiti di patologia (cardiovascolare, tumori, malattie rare, ipotiroidismo congenito, incidenti e avvelenamenti), dispositivi e prodotti medici (protesi d'anca, omero, rotula, artroprotesi, trapianto d'organo e di tessuto), eventi (gemelli). Sempre nell'ambito del progetto BRIDGE Health il Reparto coordina l'Horizontal Activity HA5 'Data quality methods' con l'obiettivo di unificare e definire i principali metodi e suggerire

raccomandazioni comuni per valutare la qualità dei dati e degli indicatori a livello europeo in modo da assicurare affidabilità e comparabilità delle informazioni di salute tra i Paesi e le Regioni. In particolare sono state condotte le attività di redazione e scrittura del Report del WP8 'Platform of population-based registries' e del report della HA5 'Quality methods' incentrati sulle esperienze dei registri di popolazione.

Il giorno 01/04/2016 è iniziato il progetto CCM-BRIDGE 'Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto europeo BRIDGE-Health' finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della *health information* finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e di cui il Reparto è coordinatore, con l'obiettivo di potenziare le attività previste nell'ambito del progetto europeo BRIDGE-Health. In particolare: assicurare la trasferibilità a livello nazionale, migliorare la qualità e l'utilizzo degli indicatori di frequenza di malattia e di performance dell'assistenza sanitaria con procedure comuni attraverso la standardizzazione dei metodi di raccolta e di elaborazione dei dati routinari per la costruzione di indicatori complessi, assicurare il miglioramento della qualità attraverso la validazione degli indicatori di salute, stabilire priorità e trattare problemi etici e legali dovuti alla raccolta e all'utilizzo di dati sanitari seguendo le raccomandazioni e gli sviluppi del progetto BRIDGE-Health e sviluppare un sistema integrato e sostenibile di *health information*, come proposta di infrastruttura nazionale. Tra le attività del progetto si valuta la possibilità di integrare dati provenienti da studi di popolazione (coorti longitudinali, health examination survey, registri di popolazione) e dati sanitari con scopi principalmente amministrativi e dati sull'assistenza sanitaria raccolti routinariamente e sistematicamente dalle Regioni per l'SSN. Lo scopo è anche quello di valutare la fattibilità di sistemi di integrazione e interconnessione di dati sulla salute provenienti da fonti di informazione diverse e la loro implementazione come supporto e integrazione ai registri di popolazione.

## Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale e i centri deputati alla cura e al follow-up dell'ipotiroidismo congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPCM del 9 luglio 1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidi viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;

- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5900 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. 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 epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia in Italia come nel resto del mondo.

L'IC infatti 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 la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è 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 IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

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, JAG1) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2A2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (inferiore al 10%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, 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. Ulteriore obiettivo della ricerca sarà l'individuazione di categorie di neonati a maggior rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC.

Il Registro ha anche collaborato in questi anni con la European Society for Paediatric Endocrinology per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening e il management clinico del bambino con IC. Il Registro collabora anche con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. Infine, il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

## Resoconto attività 2016

Sono state condotte parallelamente attività di sorveglianza e attività di ricerca. Di seguito i dettagli.

### *Valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC*

Le analisi realizzate in questo anno di attività hanno evidenziato un ulteriore miglioramento rispetto al passato dei tempi di intervento (diagnosi e presa in carico del bambino con IC) in tutte le Regioni. Tuttavia è stato confermato, anche per il 2016, il permanere di una certa diseguaglianza tra le Regioni del Nord, Centro e Sud Italia soprattutto per ciò che riguarda i tempi di istituzione della terapia sostitutiva nei neonati affetti. Poiché la tempestività dell'inizio della terapia costituisce un fattore cruciale per quello che sarà poi lo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, la presenza di tali diseguaglianze all'interno del territorio nazionale meritano un approfondimento per comprendere quali siano, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico per l'IC, le fasi che presentano le maggiori criticità e, di conseguenza, gli interventi da compiere per ridurre tali diseguaglianze. A tale riguardo sono stati identificati i più importanti indicatori di processo che, a partire dal prossimo anno, potranno essere analizzati per la valutazione dell'intero percorso diagnostico-terapeutico del programma screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia: distanza nascita-prelievo, distanza prelievo-invio al centro di screening, distanza arrivo al centro di screening-esecuzione del test di screening, distanza nascita-istituzione della terapia sostitutiva.

Sempre nel 2016 è stata attivata una collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica per la stesura del PDTA (percorso diagnostico terapeutico) dei pazienti affetti da IC.

Nell'ambito degli studi sui gemelli affetti da IC finalizzati alla individuazione dei fattori di rischio genetici per l'IC, è stata completata la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli reclutati per lo studio su coppie e triplete discordanti allo screening (3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata di vita) per la patologia. In particolare, mediante metodica NGS (*Next Generation Sequencing*) e in collaborazione con l'Università di Milano è stata condotta l'analisi di un pannello degli 11 geni ad oggi conosciuti essere coinvolti nello sviluppo e nella funzione della ghiandola tiroidea. L'analisi preliminare ha evidenziato la presenza di varianti genetiche coerenti con il fenotipo osservato (*disgenesia tiroidea o difetti funzionali*) nel 50% delle coppie di gemelli discordanti allo screening ma risultate poi concordanti per la patologia al re-screening (2-4 settimane di vita). Tuttavia l'analisi genetica non è stata in grado di spiegare maggior parte delle coppie monozigotiche discordanti per la patologia allo screening e al re-screening. Quest'ultimo dato suggerisce la necessità di ulteriori studi e l'analisi di nuovi geni, al fine di spiegare completamente l'eziopatogenesi dell'ipotiroidismo congenito.

Infine, anche nel 2016 si è provveduto all'aggiornamento del sito web del Registro ([www.iss/rnic](http://www.iss/rnic)).

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie e immunomediate (MIPI), insieme al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (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 di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di idonei 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 identificare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

Altre pubblicazioni hanno riguardato l'attività del laboratorio nazionale di riferimento.

## Resoconto attività 2016

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. Su 22 ceppi clinici isolati e pervenuti al nostro laboratorio nel 2016 il 41 % è stato *Legionella pneumophila* sierogruppo 1 sequence type (ST) ST 1, 9% ST23, 9% 37, 9% ST 45, 9%46 e 9% ST 862 i restanti appartengono ad altri ST. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione.

L'antigene urinario, si è rivelato il test maggiormente utilizzato nella diagnosi. Tuttavia negli ultimi anni ha presentato diversi problemi relativi soprattutto alla presenza di falsi positivi attribuiti alle proteine possibilmente presenti nel siero. Per tale motivo è stato fortemente raccomandato di bollire le urine prima di effettuare il test. Anche lo scorso anno come il precedente abbiamo inoltre effettuato confronti genomici, mediante AFLP ed SBT, di casi di legionellosi in cui ci sono stati inviati ceppi umani e i ceppi ambientali relativi alla possibile fonte di infezione. In totale sono stati effettuati sei confronti genomici, relativi a casi verificatisi in strutture turistico recettive, ospedali e comunità. Inoltre abbiamo effettuato analisi in 3 cluster epidemici di particolare interesse. Il primo quello riguardante Piacenza in cui si sono verificati 20 casi di legionellosi. Di questi casi abbiamo ricevuto complessivamente tredici ceppi clinici e quarantadue ceppi di origine ambientale isolati da una struttura ospedaliera, una piscina, un'abitazione e una struttura recettiva. La tipizzazione attraverso SBT ha rilevato la presenza di diversi ST e l'individuazione della possibile fonte di infezione dei casi, per questo motivo, rimane ancora da definire con certezza. Nel secondo cluster di tredici casi verificatosi a Cesena, attribuito probabilmente a torri di raffreddamento presenti in una struttura sanitaria, in un edificio pubblico e in un sito industriale, abbiamo ricevuto due 2 ceppi di origine umana tipizzati mediante SBT che però sono risultati diversi tra loro. Non abbiamo ancora ricevuto ceppi di origine ambientale per poter effettuare un confronto. Nel terzo cluster verificatosi a Parma sono stati notificati 42 casi. Purtroppo non è stato possibile isolare alcun ceppo dai ventidue campioni di origine umana, analizzati dal laboratorio di riferimento per la diagnosi clinica di legionellosi di Modena. Neppure i reperti autoptici relativi a due pazienti deceduti, analizzati presso il nostro laboratorio, hanno prodotto isolamento di *Legionella* ma attraverso la nested-SBT abbiamo ottenuto un profilo allelico non riconducibile ad alcun isolato ambientale.

Questi ultimi, isolati dal laboratorio Arpae di Bologna, da acqua di torri di raffreddamento di due edifici pubblici e da un sito industriale, pervenuti al nostro laboratorio, sono stati tipizzati mediante AFLP e SBT, rilevando lo stesso ST nei due uffici e uno diverso nel sito industriale.

Ad oggi, la nested-SBT effettuata anche su altri DNA estratti da campioni clinici di alcuni pazienti non ha reso possibile alcuna associazione ad una fonte ambientale.

## 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 (TSE) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (*MCJ certa*, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; *MCJ probabile*, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; *MCJ possibile*, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) è attivo in tutti i Paesi dell'Unione Europea, 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 TSE 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 TSE umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla *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'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ Legge 18 giugno 2002, n. 118 *Gazzetta Ufficiale* n.75 del 31 marzo 2003.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 244 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 244 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi segnalati in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 244 nuove segnalazioni: MCJ sporadica certa in 6 casi, MCJ sporadica probabile in 97 casi, MCJ sporadica possibile in 35 casi, casi genetici in 24 casi, MCJ variante probabile 1 caso, altra diagnosi in 79 casi, 2 in attesa di informazioni per la classifica;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 17 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;
- 21 dei 244 casi segnalati erano pazienti di età inferiore a 50 anni: 1 caso MCJ variante probabile, 1 caso genetico, 3 casi MCJ probabile sporadica, 3 casi MCJ possibile sporadica e 13 casi con altra diagnosi clinica (11 in osservazione e 2 deceduti e sottoposti a riscontro autoptico) 1 dei 13 casi con altra diagnosi clinica è stato visitato dai neurologi del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 104 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 39 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 26 casi sospetti di MCJ;
- si è proceduto all'inquadramento dei casi segnalati in base alla sintomatologia clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/rncj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- si è provveduto alla richiesta di dati di mortalità presso le ASL competenti per aggiornamento dei dati di mortalità;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2016;
- si è provveduto all'aggiornamento della classifica dei 280 casi segnalati nel 2015 che risulta attualmente la seguente: MCJ certa in 42 casi, MCJ probabile in 80 casi, MCJ possibile in 21 casi, casi genetici in 30 casi, altra diagnosi in 107 casi;

- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per l'indennizzo previsto per i casi di variante MCJ dal DM del 12 marzo 2003, *Gazzetta Ufficiale* n. 75 31 marzo 2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 105 esami diagnostici su liquor e 108 esami diagnostici su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano di pazienti con sospetta MCJ è continuata anche nel 2016;
- 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 di pazienti con sospetta MCJ con l'esecuzione del primo rjng trial coordinato dall'Università di Edimburgo;
- si è continuata 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 di pazienti con sospetta MCJ. Sono stati eseguiti 13 brushing della mucosa olfattoria in pazienti selezionati e visitati dai neurologi del Registro;
- è stata avviata una indagine epidemiologica in collaborazione con le ASL di Brindisi, Taranto e Lecce nell'area salentina della Puglia e con la dottoressa Maria Puopolo del Dipartimento BNC in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- continua la collaborazione con l'ospedale Brotzu di Cagliari e la ASL di Cagliari in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- in collaborazione con l'Università di Verona è stata continuata l'attività di screening di prevalenza di carrier della mutazione E200K del gene della PrP tra i familiari di casi genetici nell'area di Domodossola. Per tale attività sono state effettuate 2 missioni a Domodossola da parte del personale del registro.

## **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), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- 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;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all' interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini

con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA, sulle normative specifiche e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;

- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di sorveglianza in atto;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM) che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28/02/2016 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico;
- nell'ambito delle attività di implementazione del sistema di raccolta dati, per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza è stato avviato uno studio per implementare il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione *in vitro* con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

## Resoconto attività 2016

### *Attività in ambiti istituzionali*

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 2015.

La raccolta dati viene eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma), tramite 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 2015.

Implementazione della scheda 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" *Gazzetta Ufficiale* del 18/10/2013).

Risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici.

#### *Attività di comunicazione*

Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma).

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).

Partecipazione a 35 convegni scientifici nazionali e internazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA e sulla salute riproduttiva.

Partecipazione attraverso l'invio di Lavori scientifici a convegni internazionali sulle tematiche riproduttive, in particolare alla Procreazione Medicalmente Assistita, alla criobiologia e alla messa a punto di sistemi di sorveglianza e di rete.

#### *Attività di ricerca*

Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (oociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.

Riunioni operative con i centri partecipanti al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena".

Riunioni operative con i centri partecipanti al progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

Preparazione del software per la raccolta dei dati provenienti dai centri partecipanti al progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

Riunioni con il gruppo EIM sulla crioconservazione degli ovociti per una pubblicazione scientifica nell'ambito della crioconservazione ovocitaria e del tessuto ovarico.

## **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. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, esso consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie, e stabilire se e in quale misura tale co-morbilità abbia 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 ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

L'RNG 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 27.000 a fine 2015) 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.

Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) auto riferiti, ii) rilevati direttamente in *examination survey* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri (*International Network of Twin Registries*) finanziato dagli NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "Sapienza", si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, 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.

Il 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: *in primis*, 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 (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/03 e art. 15 Codice Deontologico), e pubblica 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 (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

## Resoconto attività 2016

### *Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale*

Continua l’attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. Si è concluso il reclutamento dei gemelli residenti nella provincia di Milano per lo studio sull’interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi. Sono state finalizzate le analisi sul contributo della componente genetica e ambientale nell’empatia misurata tramite la scala Empathy Quotient (EQ, Baron-Cohen).

### *Patologie immuno-mediate*

È in corso uno studio in collaborazione con l’IRCCS Humanitas di Rozzano (MI) che si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, allo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

### *Neonatologia/pediatria*

Si è conclusa la fase di analisi dati per il progetto riguardante l’assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. I dati da questionario sono stati analizzati insieme ai dati genetici al fine di stimare l’interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. È in preparazione un manoscritto che sarà inviato a una rivista internazionale.

Continua lo studio di follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie di gemelli arruolati alla nascita (MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate. Questo follow-up si svolge all’interno del progetto finanziato dalla Fondazione Chiesi Onlus. Per questo studio sono state determinate le zigosità tramite analisi del DNA per le coppie con DNA disponibile.

### *Invecchiamento*

Nell’ambito dello studio AtheroTwin, sono stati analizzati i dati che riguardano la variabilità nel tempo delle componenti genetiche e ambientali (prima visita 2009 e follow-up 2014) di alcuni segni di aterosclerosi rilevati alla visita.

È stata avviata una collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano per la realizzazione di 2 studi gemellari su alcuni marker di aterosclerosi. In particolare verranno

valutati segni precoci di aterosclerosi a carico del cuore (sclerosi e stenosi della valvola aortica) e dei vasi. È stato messo a punto il protocollo dello studio e individuato il campione di gemelli da arruolare.

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente di questo Istituto, si è concluso uno studio sul ruolo del background genetico e delle influenze ambientali sui livelli ematici di alcuni metalli e sulla risposta allo stress ossidativo. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Free Radical Biology and Medicine*.

#### *Biobanking, privacy ed etica della ricerca*

Nel 2016, è stata finalizzata l'analisi sui "determinanti" sociali e culturali dell'attitudine alla donazione di campioni per la ricerca e i risultati sono stati pubblicati su rivista internazionale (*Biopreservation and Biobanking*).

#### *Comunicazione*

È in continuo aggiornamento il sito istituzionale del RNG per divulgare i nuovi studi. La pagina Facebook del RNG ha ottenuto circa 4.000 *like* ed è costantemente seguita dai gemelli che la vivono attivamente con commenti e domande. Nel 2016 abbiamo ricevuto circa 500 richieste di iscrizione da gemelli tramite questo canale. È stato aperto anche un profilo Instagram. Sono stati realizzati e pubblicati con gli strumenti online spot pubblicitari degli studi in corso. È stato organizzato un Twin Day a Milano coinvolgendo i gemelli lombardi. L'RNG ha partecipato alla Notte Europea dei Ricercatori, il 30 settembre 2016.

## **Registro nazionale malattie rare**

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

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 realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso 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 stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR.

Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## **Resoconto attività 2016**

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- Studio e aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Implementazione e ottimizzazione del nuovo sistema di validazione e controllo dati al fine di migliorare la qualità del RNMR e dei registri regionali/interregionali.
- Implementazione del sistema di codifica ORPHANET nel sistema RNMR.
- Miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 come studio progettuale (STU). Queste attività prevedono l'integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). In particolare nel 2016, in collaborazione con il Servizio di Statistica, è stata messa a punto un'apposita metodologia di integrazione dati SDO e RNMR, applicata a tre patologie rare: Corea di Huntington, la Telangectasia emorragica ereditaria e la Sindrome di Prader-Willi.
- Partecipazione alle attività dell'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per ERN nell'ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva Delegated Decision (2014/286/EU) per l'identificazione degli *European Reference Networks* (ERN); il RNMR è stato strumento richiesto dal Ministero della Salute per fornire l'endorsement ai centri.
- Analisi ed elaborazione statistica dei dati raccolti fino al 31 dicembre 2014 e stesura del Rapporto annuale (ISTISAN) sono di prossima pubblicazione.
- Preparazione di articoli specifici inerenti i dati del RNMR.
- Sono state realizzate molteplici attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività del RNMR.



## Ricerca per la salute globale

### *Concetto di salute globale*

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita hanno prodotto uno straordinario miglioramento dell'aspettativa e della 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 e all'interno di singoli Paesi. Oggi, nei Paesi meno sviluppati economicamente, almeno 20 milioni di persone 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 di salute derivano dall'impossibilità, per molti 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 e l'accesso limitato ai farmaci. La relazione finale della Commissione WHO sui determinanti sociali della salute evidenzia come molteplici altre cause siano 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 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, e, in conclusione, che le disparità in termini di salute sono direttamente correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà. Ma si tratta di una realtà che erroneamente si ritiene limitata ai Paesi con risorse limitate, ma che include disuguaglianze di accesso alle cure anche nei Paesi più ricchi e tra diverse Regioni dei singoli Paesi: un fenomeno che non riguarda soltanto le cosiddette "malattie della povertà", ma tutte le malattie dell'uomo, poiché comuni sono gli aspetti strutturali, sociali e politici, i diritti negati, la discriminazione di genere, e le ragioni economiche alla base di queste disuguaglianze.

Anche i Sistemi Sanitari dei Paesi più economicamente sviluppati, attraversano un'importante crisi di sostenibilità finanziaria. Le cause sono diverse e includono: il cambiamento demografico con il positivo aumento dell'aspettativa di vita, tuttavia collegato con un aumento esponenziale della prevalenza delle malattie croniche e della polimorbilità. Il progresso scientifico della biomedicina e lo sviluppo tecnologico, che sta portando benefici impensabili fino a qualche tempo fa, ma anche ad un'esponenziale aumento dei costi; l'aumento della consapevolezza e delle giuste richieste di salute dei cittadini. Per evitare che questa crisi influisca negativamente sull'efficienza dei servizi, e colpisca in modo rilevante la parte più fragile della popolazione, in pratica le persone più povere e marginalizzate, la via è quella di lavorare sull'appropriatezza e su nuovi modelli di cura e intervento basati sull'evidenza, che mirino a coniugare innovazione ed eguaglianza distributiva, in grado di fornire cure adeguate, assistere le disabilità, e tutelare il benessere psicofisico di tutta la popolazione. Malgrado la convergenza sul concetto di salute come diritto, nel mondo sussistono e crescono intollerabili disuguaglianze di accesso alla salute e ai servizi sanitari, che si riflettono su morbilità e mortalità per malattie, in gran parte prevenibili e curabili. Nell'anno 2000, 189 Paesi hanno firmato la dichiarazione che identificava otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goal*, MDG) da raggiungere entro il 2015. Tre di questi, erano direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. Gli MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Parallelamente al crescere del fenomeno della globalizzazione, che accanto ad alcuni aspetti positivi ha anche fatto

aumentare in modo esponenziale le diseguglianze, è progressivamente emerso il concetto di “salute globale”, un’area intersettoriale di ricerca e azione, orientata al miglioramento della salute di tutta l’umanità, trascendendo e superando le prospettive, gli interessi e le possibilità delle singole nazioni.

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 quanto riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario. Alcune aree specifiche sono state nel tempo maggiormente sviluppate. 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.

È nota la capacità del modello di intervento applicato all’AIDS nel rimodellare le convenzionali conoscenze in materia di salute pubblica, pratiche di ricerca, atteggiamenti culturali e comportamenti sociali, dando origine ad un nuovo e rivoluzionario approccio alla salute e alla malattia e a nuove forme di advocacy e di attivismo da parte delle persone affette dalla malattia che per la prima volta hanno un ruolo cruciale nella scoperta e difesa di nuove modalità di trattamento e di prevenzione. In effetti, l’approccio multisettoriale alla salute che coinvolge accanto ad esperti in sanità pubblica, personale sanitario e medici politici, società civile, imprese private, uomini di legge è nato proprio in risposta alla pandemia da AIDS. È grazie all’esperienza dell’AIDS che oggi funzionari, politici, personale medico, attivisti, associazioni di pazienti, discutono assieme di formazione del personale sanitario e coinvolgimento delle comunità nell’erogazione di servizi sanitari di base; di disponibilità dei farmaci e accesso universale; di rafforzamento dei sistemi sanitari e di discriminanti sociali e stigma. La risposta globale all’AIDS costituisce quindi un modello per altre minacce sanitarie globali. L’ISS, con la sua specifica esperienza, può diventare in Italia il raccordo naturale fra le realtà attualmente impegnate nel Paese in tema di Salute Globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle diseguglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Va ricordato che l’impegno dell’ISS nel settore della salute internazionale ha riguardato, nel tempo, una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa 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, che l’ISS partecipa attivamente 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, ad esempio la lotta alla tubercolosi e alla malaria, alle malattie infettive emergenti e alle 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 esempio 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.

## Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 l'attività in tema di salute globale del Dipartimento del Farmaco si è concentrata sulle seguenti aree prevalenti:

- rinforzo delle nostre partnership internazionali, soprattutto con le organizzazioni delle Nazioni Unite e le grandi Università che hanno programmi di Global Health. In particolare, il Dipartimento ha continuato ad ospitare la sede italiana dei Friends of Global Fund (<http://www.afmeurope.org/it/www>) con il quale ha organizzato un evento di altissimo livello scientifico e istituzionale il 27 giugno 2016, con l'obiettivo di promuovere la partecipazione italiana al “replenishment” del Global Fund ([www.theglobalfund.org](http://www.theglobalfund.org)). L'evento ha visto la partecipazione dei più alti livelli istituzionali del nostro Paese, inclusa la partecipazione attiva del Ministro della Salute Beatrice Lorenzin e del Presidente della Commissione Salute del Senato Emilia Grazia De Biasi, e di esponenti internazionali come il Direttore Generale della WHO, Margaret Chan, e di Bill Gates, uno dei più importanti contributori del Global Fund. Tutte le presentazioni della giornata del 27 giugno sono disponibili al seguente link: <http://www.andreafiorelli.com/globalfundroma2016>);
- la costruzione e/o il proseguimento di progetti nazionali e internazionali di ricerca su argomenti che riguardano la salute globale (in particolare i due progetti europei sul vaccino e la cura dell'infezione da HIV (EHVA: <http://www.ehv-a.eu>); i due progetti europei, uno che riguarda le malattie croniche (Fresher: <http://www.foresight-fresher.eu/en/>) l'altro mirato a rendere più sostenibili ed equi i sistemi sanitari europei. Infine, il lavoro preparatorio per la partecipazione dell'ISS alla futura Joint Action Europea sulle Diseguaglianze di Salute;
- il lavoro con la WHO, per l'aggiornamento delle Linee Guida globali per la prevenzione e la terapia dell'infezione da HIV (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>);
- un'importante collaborazione con l'INMP (Istituto Nazionale per la Migrazione e la Povertà) nella stesura di linee guida per l'assistenza sanitaria alle popolazioni migranti (<http://www.inmp.it/index.php/ita/Pubblicazioni/Libri/Rassegna-di-revisioni-sistematiche-linee-guida-e-documenti-di-indirizzo-sulla-salute-degli-immigrati-Scarica-il-documento>);
- la continuazione di interventi di ricerca operativa in africa, in particolare in Etiopia (Progetto CASA ([www.casaproject.info/](http://www.casaproject.info/)) co-finanziato dall'Agenzia per la Cooperazione Internazionale) e in Malawi, con la produzione di importanti contributi di ricerca;
- la produzione di numerosi contenuti scientifici di divulgazione scientifica per la popolazione e i media che hanno contribuito al nostro ruolo di “advocacy” per le sfide che riguardano la Salute Globale e le diseguaglianze di salute.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie soprattutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine e il controllo, affiancare e integrare il “Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse”

SIMID, nel 1985 l'attuale Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'ECDC.

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio, consente quindi, una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta 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 delle IgM anti-Delta, i *marker* sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento on-line da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

## **Resoconto attività 2016**

Nel corso del 2016 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, anche in termini di networking con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. Ad oggi partecipano al SEIEVA 151 ASL cui afferisce circa il 78% della popolazione nazionale, un campione che pur non essendo esaustivo dell'intera realtà, offre un dato soddisfacente in termini di completezza, accuratezza e tempestività di diffusione.

Nel corso dell'anno, è proseguita la raccolta, il controllo e l'analisi delle segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo, con particolare riferimento all'incidenza per data e luogo di insorgenza dei sintomi, età e sesso dei casi e la valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.

I principali risultati della sorveglianza, in termini di tassi annuali di incidenza e analisi dei fattori di rischio, per l'anno 2015 e il periodo 1985-2015, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA ([www.iss.it/seieva](http://www.iss.it/seieva)).

I dati dei casi di epatite acuta B e C relativi al 2015 sono stati estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/Tessy per contribuire alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'ECDC.

A partire da agosto del 2016, attraverso il sistema di sorveglianza SEIEVA, è stato rilevato un incremento del numero di casi di epatite A in Italia rispetto al trend che si era stabilizzato

dopo l'ultima epidemia associata al consumo di frutti di bosco surgelati verificatesi tra gennaio 2013 e agosto 2014. Questo incremento ha messo in allerta il gruppo di lavoro che quindi si è attivato per monitorare e investigare la potenziale epidemia.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2016, è proseguita l'attività di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia, iniziata a seguito di un progetto CCM condotto in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano.

Nel 2016 sono state intensificate le attività relative alla "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute", condotte in collaborazione con il dipartimento MIPI.

Una attività di ricerca conclusa nel 2016 è lo studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati e di casi prevenibili da vaccinazione, ossia che si sono verificati in soggetti che avrebbero dovuto essere vaccinati o in base alla Legge 165/1991, o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente consigliata e offerta gratuitamente. Questa attività è stata condotta in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano.

A settembre si è tenuto a Stoccolma il "2nd ECDC Hepatitis E virus expert group meeting", gruppo di esperti nel quale è rappresentato il coordinamento SEIEVA.

## **Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)**

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, uniformi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e sviluppo della medicina trasfusionale.

Il progetto si articola in tre macro aree:

- 1) Attività e programmazione;
- 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati;
- 3) Emovigilanza.

La macro area Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR), e dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e associative. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e sulla programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La macro area Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi interregionali di emocomponenti.

La macro area Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al Centro Nazionale Sangue (CNS), coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo

di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale, ora Comitato Tecnico Scientifico Sezione attività trasfusionali.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macro aree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso *on-line* e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016 la sezione Produzione e Consumo è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2017 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzione monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sono stati effettuati gli incontri propedeutici alla predisposizione del Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2017.

Anche nel 2016, in SISTRA sono stati gestiti 3 programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata "*Italian Cord Blood Network (ITCBN)*" ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i *network* internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

È stata realizzata una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativa alle CSE che per l'anno 2016 sarà sottoposta a beta test da parte di ST volontari.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e all'emovigilanza.

È stata utilizzata da tutte le Regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi

rari. È stata realizzata e resa disponibile una sezione dedicata alle maxi emergenze. È stato fornito alle Regioni il profilo di amministratore con la possibilità di gestire le utenze, il reset password e altre funzioni relative agli utenti SISTRA.

## **Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica**

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 36 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics*, 2014) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 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 impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS). Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali 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 del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perché la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato le sperimentazioni cliniche di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo). I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in 4 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 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo 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 è stata completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e in aperto, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. 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 promuovere l'aumento del numero delle cellule TCD4+, il bersaglio del virus, e l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché

di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali. Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio hanno confermato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti dell'HAART in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali e sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi virali differenti.

## Resoconto attività 2016

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basati sulla proteina Tat, nel luglio del 2016 è stato concluso lo studio osservazionale condotto in 8 centri clinici italiani per l'estensione del follow-up dei pazienti HIV+ in terapia HAART vaccinati con Tat arruolati nello studio ISS T-002, e avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche fino a 8 anni dopo la vaccinazione con Tat (ISS T-002 EF-UP). I risultati di questo studio confermano il persistere a lungo termine di anticorpi specifici e dell'immunoriconoscimento promossi dal vaccino Tat, nonché la riduzione del DNA provirale di HIV, che è risultato non rilevabile nel 34% dei pazienti in più di una determinazione e nel 46% di soggetti a cui è stata somministrata la dose di 30 µg. I risultati sono in corso di analisi. Nell'ambito del progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri "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 3 componenti: 1) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; 2) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle *Good Manufacturing Practice*; e 3) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati (studio ISS T-003). In particolare nel corso del 2016 è stato completato il follow-up dello studio osservazionale condotto per monitorare per ulteriori 18 mesi le risposte immuno-virologiche dei pazienti arruolati nel trial ISS T-003 (studio ISS T-003 EF-UP). I risultati di questo studio hanno evidenziato un aumento del numero di linfociti T CD4+ nei soggetti vaccinati, la persistenza a lungo termine di anticorpi specifici anti-Tat capaci di reagire contro diversi ceppi virali. Nel corso del 2016 è stata inoltre avviata la valutazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali nei partecipanti ai due studi ISS T-003 e ISS T-003 EF-UP, dato che la valutazione dei livelli plasmatici di ARV è l'unico mezzo affidabile e obiettivo per identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti. Questo studio permetterà inoltre di verificare i range terapeutici in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico. Infatti le finestre terapeutiche degli ARV sono state stabilite sulla base di studi effettuati in Paesi sviluppati su soggetti infettati con virus essenzialmente di sottotipo B, mentre ci sono dati limitati sull'effettivo raggiungimento dei range terapeutici e della loro validità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico. Nell'ambito del progetto "Vaccines for poverty-related diseases" promosso dalla *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) ad ottobre 2016 è stata sottomessa la LoI "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector" valutata idonea ad essere sottomessa come Full Proposal. Gli obiettivi del progetto consistono principalmente nella conduzione di due trial clinici, uno di efficacia registrativo in adulti HIV+ e uno di



sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti CD4, immunoricostruzione, riduzione dell'immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (es. tubercolosi) e metaboliche (es. malattie cardiovascolari). A tale proposito è stato inoltre inviato al *Medicines Control Council* (MCC) del Sudafrica un documento di richiesta di parere preliminare sul disegno degli studi e sulla registrazione del vaccino Tat nell'adulto in Sudafrica.

## **Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)**

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (art. 108 del Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del Regolamento (CE) 178/2002 e del Regolamento (CE) 1223/2009), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 175.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico che, sotto la direzione dell'ISS, comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, Regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, sviluppato anche come applicazione web (ORT-Medic) e disponibile come webservice. La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle

informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il progetto ha coinvolto fino ad oggi 18 Regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia che già dispongono di un registro Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune Regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 14 Regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Lorenzo Spotorno di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le Regioni che non possiedano un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le Regioni e province autonome sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale, la Regione Puglia e la Regione Campania lo hanno reso obbligatorio rispettivamente con LR n.4 del 25 febbraio 2010 (art. 40) e con Delibera Commissariale n. 168 del 30/11/2016 che subordinano il pagamento del DRG alla registrazione dei dati. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della Legge 221/2012 che all'art. 12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

## Resoconto attività 2016

Attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni di dispositivi mancanti da parte dei chirurghi è continuato l'aggiornamento del Dizionario RIAP-DM che include ora circa 53.000 record da 72 fabbricanti. La qualità dei dati ricevuti è controllata con un apposito algoritmo che li confronta con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi e invia ai fabbricanti una sintesi delle anomalie riscontrate. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati ulteriormente perfezionati ed è stato finalizzato quello per la spalla.

Nell'ambito della collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* è stata condivisa la tassonomia delle informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. È stata avviata una collaborazione anche con il *National Joint Registry* (Regno Unito) e condivisa la loro tassonomia di descrizione delle protesi. Su richiesta del Ministero è stato avviato lo studio per l'aggiornamento della CND, categoria Protesi di anca. Sono state organizzate riunioni di coordinamento in alcune delle Regioni partecipanti coinvolgendo i referenti informatici per l'integrazione del RIAP nei sistemi informativi locali e includendo un modulo formativo rivolto ai chirurghi. È stata arruolata la Regione Campania.

L'applicazione RaDaR è stata reingegnerizzata e potenziata includendo nuove funzionalità e il modulo per la raccolta dati sulla spalla. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato

e si è riunito 2 volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 5° Congress of the International Society of Arthroplasty Registries, il 101° Congresso nazionale SIOT e la IX Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP ha organizzato l'evento "Registro Italiano ArtroProtesi. Epidemiologia di qualità al servizio dell'ortopedico" con ospiti internazionali. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Controllo e qualità dei dati. Terzo Report".

Unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare, descrive la metodologia e i protocolli adottati dal RIAP, le testimonianze delle Regioni partecipanti e le analisi effettuate a livello nazionale su SDO e dati raccolti dal progetto. Sono stati predisposti articoli scientifici per riviste nazionali e internazionali e prodotti report specifici per ciascuna Regione sulla qualità dei dati trasmessi. È stata finalizzata la stesura dell'accordo di collaborazione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC) al fine di rafforzare i seguenti registri: Registro Italiano Pacemaker e Registro Italiano Defibrillatori. È stato fornito un contributo alla stesura finale del DPCM attuazione della Legge 221 del 17/12/2012.

## ***Trial* clinici 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 sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (cART) 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 è importante anche notare che con l'avvento delle cART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti delle cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa dal trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che cART esercita effetti anti-tumoralmente indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumoralmente grazie alla 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 condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di

cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale), ed 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 condotta una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir 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 (CIN) in carcinoma cervicale invasivo (CC) rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in 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. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo proof-of-concept. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

## Resoconto attività 2016

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, è stato completato lo studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina) seguita da una fase di mantenimento con Indinavir in monoterapia. Nel corso del 2016 è stata effettuata la valutazione dei risultati dello studio e inviato il report finale alle autorità regolatorie competenti. I risultati di questo studio indicano che questo approccio terapeutico è sicuro ed efficace. Infatti, per quanto in età avanzata e affetti da patologie concomitanti, i pazienti hanno ben tollerato la terapia e sperimentato effetti benefici in termini di risposta clinica e di durata della risposta dopo la fase di terapia debulking, e un ulteriore miglioramento della risposta clinica e dei marcatori biologici di malattia durante la fase di mantenimento con il solo Indinavir e durante il follow-up post-terapia. Questi risultati suggeriscono che la chemioterapia convenzionale è necessaria per ridurre la massa tumorale del KS in fase avanzata, e per consentire all'Indinavir di esercitare le sue attività anti-angiogeniche, anti-invasive e anti-infiammatorie. 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 CIN ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In

particolare, sono proseguiti gli studi per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli di CIN e CC *in vitro*. Questi studi confermano che l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP sono mediati dal blocco delle vie di trasduzione del segnale (fosforilazione di AKT) attivate dall'epidermal growth factor, e di fattori di trascrizione (localizzazione nucleare di Fos). Inoltre, in collaborazione con l'Università di Torino, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN. Nell'ambito del bando 2016 per la Ricerca Finalizzata il progetto dal titolo "Preclinical and clinical studies on the anti-angiogenic and anti-tumor effects of antiretroviral drugs in preventing and blocking cervical cancer", è stato inviato al Ministero della Salute. In collaborazione con l'Ospedale Sacco, Milano, è stata anche avviata la valutazione degli effetti di cART contenenti HIV-PI (PI-ART) in una coorte di donne HIV+/HPV+ arruolate nello studio osservazionale prospettico VALHIDATE coordinato dall'Osp. Sacco. I dati preliminari indicano che terapie contenenti PI prevengono la progressione di lesioni CIN rispetto a terapie basate su inibitori della trascrittasi inversa o in donne non trattate.

## **Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze**

Dal 2000 presso il CNESPS si è costituito un gruppo di lavoro sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'ISS nel momento in cui tre farmaci (donepezil, rivastigmina, galantamina), venivano concessi a carico dell'SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. Obiettivo del progetto CRONOS è stato quello di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare l'appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità, riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS. Nell'ambito di questa attività il gruppo di lavoro dell'ISS ha fornito, e continua a fornire, tutta la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti: sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet.

Inoltre nei successivi 17 anni sono state condotte una serie di attività, finanziate dal CCM, sulla rilevazione dei servizi dedicata alle demenze in Italia, che si sono concretizzate nell'ultimo anno con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio demenze" sul portale dell'ISS dedicato a queste tematiche.

È stata condotta una survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito (80 referenti regionali coinvolti). Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l'accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti. Sito "Osservatorio Demenze" [www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze): sito tematico dell'ISS interamente dedicato alla tematica, rivolto ai cittadini e agli operatori di sanità pubblica.

## Resoconto attività 2016

Il gruppo di lavoro del CNESPS ha partecipato alla prima JA sul tema delle demenza (ALCOVE) coordinando il WP su l'epidemiologia e sta partecipando alla seconda JA sullo stesso tema (DEM 2- ACTonDementia) coordinando il WP 5 sulla gestione delle crisi e partecipando al WP4 sulla diagnosi e sul supporto post-diagnostico. Le finalità generali di queste due JA sono di definire le policy europee per governare al meglio un fenomeno di così rilevante impatto socio-sanitario. Infine il gruppo di lavoro sta partecipando al monitoraggio e all'implementazione nelle Regioni italiane del Piano Nazionale Demenze. Implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze" e del portale specifico denominato "Osservatorio demenze";-Individuazione ed elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati alle demenze. Dal 2000 ad oggi sono stati organizzati 12 edizioni di uno specifico corso dedicato alle demenze per gli operatori di sanità pubblica dei servizi e dieci edizioni di un convegno nazionale sullo stesso tema.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie Italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, ed un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici son 1) 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; 2) 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, basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone Outcome BYPASS)

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1° gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle 5 Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di record linkage tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia*.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (studio OBSERVANT). È stato approvato l'aggiornamento dello studio, con una nuova raccolta dati relativa alle protesi TAVI di nuova generazione (OBSERVANT-II). L'attività di valutazione osservazionale degli esiti si è ulteriormente espansa ad altri trattamenti con l'avvio di uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (PFO) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi stroke criptogenetico. È in programma anche la realizzazione di uno studio sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

## **Resoconto attività 2016**

Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a 4 e 5 anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (6 articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali e 3 articoli in revisione) e proposti ulteriori lavori sull'argomento.

Sono state implementate alcune 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.

Sta proseguendo lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) con l'arruolamento attivo di altre neurocardiologie Italiane e raccolta di dati ad hoc in pazienti sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO. Al momento sono attive 23 Stroke Unit.

È stata avviato lo studio OBSERVANT II con l'arruolamento dei centri di emodinamica nazionali per la registrazione delle protesi TAVI di nuova generazione. Il nuovo studio è stato presentato al congresso della Società di Cardiologia Invasiva e il protocollo dello studio è in fase di pubblicazione. Al momento sono attivi 25 centri e sono stati raccolti dati per oltre 250 interventi TAVI.

## **Valutazione degli esiti in relazione a trapianti**

La valutazione della qualità in ambito sanitario è un'attività centrale nelle politiche di gestione, controllo e di investimento della sanità pubblica. La stessa, infatti, oltre a garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria ne promuovere la trasparenza e il buon andamento.

La valutazione della qualità nel settore dei trapianti ha quale finalità specifica quella di promuovere lo sviluppo di una cultura di qualità nel trapianto di organi, coinvolgendo direttamente i centri operativi e i professionisti del settore, attraverso una raccolta e una diffusione degli esiti ottenuti, in modo tale da costituire uno strumento di trasparenza per i cittadini e di stimolo per le strutture affinché si impegnino a migliorare.

La valutazione degli esiti avviata nel 2002 è una attività costante del Centro nazionale trapianti e consta sia di una valutazione e comparazione dei risultati clinici e sia della diffusione e pubblicazione dei dati.

Con riferimento alla valutazione e comparazione dei risultati clinici il centro nazionale trapianti tramite Sistema informativo trapianti raccoglie ed elabora i dati provenienti dai centri secondo metodologie statistiche e di comparazione consolidate. Il sistema informativo che consente dette analisi è stato ideato e costruito in modo tale da rendere accessibile agli operatori della rete, nella sezione dedicata alla reportistica, i dati riguardanti centro trapianti sia come singoli sia in comparazione ai centri della propria Regione di appartenenza nonché delle altre Regioni. L'accessibilità anche tramite web alla valutazione dei dati consente non solo ai singoli centri di misurarsi con gli altri centri ma anche alle istituzioni di monitorare, in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Le pagine web dedicate alla qualità sono rese inoltre accessibili anche per i cittadini e per i pazienti.

## **Resoconto attività 2016**

Nel corso del 2016 sono stati valutati gli esiti, riferiti al periodo 2000-2014, del trapianto di cuore, fegato e rene, con riferimento al periodo 2001-2012 gli esiti del trapianto di intestino e con riferimento al periodo 2000-2010 gli esiti del trapianto di polmone. In particolare sono stati presentati i seguenti dati:

- il confronto dei risultati dell'attività di trapianto svolta in Italia con i dati internazionali, e quello con i risultati ottenuti a livello nazionale negli anni precedenti, nonché la valutazione del reinserimento in una normale attività sociale dei trapiantati (quest'ultima valutazione è disponibile per cuore, rene e fegato);
- la descrizione dell'attività dei centri;
- la valutazione dei risultati in termini di sopravvivenza dell'organo e del paziente;
- la descrizione dei risultati di ciascun centro a parità di rischio, riassunti in una tabella "normalizzata" (disponibile per tutti gli organi ad eccezione dell'intestino a causa della ridotta numerosità).

In generale, come negli altri anni, i dati confermano l'elevata qualità degli interventi e l'efficienza di tutti i centri. Tutti i dati sono pubblicati sul sito <http://www.trapianti.salute.gov.it>.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, è stato approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea della WHO di raggiungere l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del PNEMoRc sono quelli di:

- Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;



- Raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 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 verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia viene effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, fissati dalla WHO, misurati annualmente e comunicati alla WHO attraverso lo Status Report annuale:

- Coperture vaccinali per vaccino MPR:  $\geq 95\%$  per entrambe le dosi di vaccino
- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti (esclusi i casi importati)
- Tempestività delle notifiche (% di report ricevuti nei tempi previsti):  $\geq 80\%$
- Completezza delle notifiche (% di report mensili ricevuti a livello nazionale):  $\geq 80\%$
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato):  $\geq 80\%$
- Tasso di casi scartati: almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti
- Rappresentatività dei casi scartati notificati:  $\geq 80\%$
- Identificazione virale (% di catene di trasmissione con informazioni sul genotipo):  $\geq 80\%$
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione):  $\geq 80\%$
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica):  $\geq 80\%$ .

## Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (RC). Per entrambe le sorveglianze è stata svolta un'attività di controllo della qualità e completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. Inoltre, sono stati introdotti alcuni miglioramenti alla piattaforma web della sorveglianza integrata morbillo e rosolia, con nuove funzionalità che riguardano, ad esempio l'obbligatorietà di alcuni campi e la classificazione automatica dei casi. Un algoritmo per la classifica automatica dei casi è attualmente in fase di perfezionamento.

I dati relativi al morbillo e alla rosolia sono stati inviati mensilmente al sistema europeo di sorveglianza "Tessy" e pubblicati mensilmente nel rapporto "Morbillo e Rosolia News" (11 numeri nel 2016). I dati relativi a rosolia in gravidanza e rosolia congenita sono stati pubblicati nel bollettino semestrale "Rosolia in Gravidanza e Congenita News" (due numeri nel 2016).

Nel 2016 sono stati segnalati 844 casi di morbillo in 18 Regioni e PA. L'80% circa dei casi è stato segnalato da sei Regioni. La Calabria ha riportato il tasso d'incidenza più elevato (6,1 casi/100.000 abitanti). Il 48% dei casi si è verificato in soggetti di sesso maschile. L'età mediana dei casi è stata pari a 19 anni (range: 12 giorni 68 anni). Il 26,9% dei casi (n. 227) aveva meno di cinque anni di età (incidenza 8,82 casi/ 100.000). Di questi, 62 erano bambini al di sotto dell'anno di età. L'89,9% dei casi era non-vaccinato, il 6,7% aveva effettuato una sola

dose, l'1,7% aveva ricevuto due dosi e l'1,7% non ricorda il numero di dosi. Il 41,0% dei casi (n. 346) ha riportato almeno una complicanza. Il 46,3% dei casi è stato ricoverato. Nello stesso periodo sono stati segnalati 36 casi di rosolia, tre casi confermati autoctoni di rosolia in gravidanza e un caso importato di sindrome da rosolia congenita.

I dati di sorveglianza sono stati utilizzati per la compilazione dello "Status Report" annuale richiesto dalla WHO e per la misurazione degli indicatori previsti per la verifica dell'eliminazione. Nel 2016, l'85,3% delle Regioni ha inviato i report mensili relativi al morbillo e alla rosolia nei tempi previsti. L'85,3% dei casi di morbillo e il 69,2 dei casi di rosolia sono stati confermati in laboratorio, ma solo il 16,3% e il 13,5%, rispettivamente, dei casi di morbillo e rosolia sono stati confermati in un laboratorio accreditato dalla WHO. Il tasso di casi scartati è stato pari a 0,1/100.000 abitanti per il morbillo e 0,04/100.000 per la rosolia. Nessuna Regione ha riportato un tasso di casi scartati di almeno 2/100.000 abitanti. L'origine dell'infezione è stata identificata nel 95,8% dei casi di morbillo e nel 83,3% dei casi di rosolia. Il 44,3% dei 115 focolai di morbillo ha informazioni sul genotipo (non sono stati riportati focolai di rosolia). Non è stato possibile misurare la tempestività delle indagini.

## **Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini**

Gli interferenti endocrini (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 potenziale esposizione umana è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e la diffusa presenza nelle filiere agroalimentari (da diversi gruppi di pesticidi ad alcuni plasticizzanti usati nei materiali a contatto con alimenti). Come indicato dalla WHO nel 2012, i possibili effetti sulla salute, suffragati da studi sperimentali e da un numero crescente di dati epidemiologici, sono molteplici: dalla fertilità allo sviluppo neurocomportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.).

Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità europee (EFSA, ECHA, DG SANTE) e internazionali (OECD). In particolare, a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio "One Health" che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute; a livello Europeo in generale occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare possibili alternative agli IE tuttora utilizzati, ad es., in prodotti di consumo; a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio. Il progetto trova una ulteriore motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBB-SV) "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 su <http://www.iss.it/inte>. Il documento propone 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.

La valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a IE è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, che vedono da sempre in prima linea l'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), con l'obiettivo di un'azione coordinata nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca e analisi del rischio.

Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del CNBBSV, che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo 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. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali intorno ad un gruppo di obiettivi specifici:

- nuovi approcci e nuove tecnologie per la valutazione di IE.
- monitoraggio biologico e valutazione della esposizione reale nelle popolazioni umane e animali.
- possibile associazione fra IE e patologie umane.
- contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.

## Resoconto attività 2016

Nel 2016, l'attività sui 4 obiettivi specifici si è svolta come segue:

- *Nuovi approcci*: si è chiuso il progetto LIFE EDESIA ([www.iss.it/life](http://www.iss.it/life) coordinato da ISS, con l'IRCCS Mario Negri e l'Un. Federico II di Napoli) per la identificazione di sostanze sostitutive di IE presenti in prodotti di consumo (bisfenoli, ftalati, parabeni) mediante una strategia integrata *in silico-in vitro*. Contestualmente, è iniziato il progetto H2020 Eu-ToxRisk, [www.eu-toxrisk.eu](http://www.eu-toxrisk.eu), di cui l'ISS è partner, con l'obiettivo di sviluppare strategie di valutazione delle sostanze chimiche, fra cui gli IE, basate sulla comprensione dei meccanismi. L'attività sperimentale ha visto studi *in vivo* e *in vitro* sugli effetti di miscele di IE su cellule del sistema digestivo umano e sulla interazione fra IE e sostanze bioattive negli alimenti.
- *Monitoraggio biologico e valutazione dell'esposizione*: come follow-up del progetto PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>), uno studio sui PBDE nelle bambine prepuberi -in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù (RM) ha mostrato un'esposizione maggiore che in altri studi europei, particolarmente nelle bambine con telarca precoce. Uno studio collaborativo in una zona della Campania ad elevata pressione ambientale ha inoltre mostrato che la qualità del seme maschile è un indicatore precoce della presenza di concentrazioni attive di IE e altri contaminanti. Una specifica attenzione all'esposizione alimentare ha portato sia alla identificazione di aspetti critici e lacune conoscitive sia al primo Total Diet Study italiano sull'arsenico, un elemento tossico potenziale IE.
- *IE e patologie croniche*: il risultato più significativo è stata una rassegna sistematica promossa dall'US NIH sulle correlazioni fra IE e sindrome metabolica e sui diversi meccanismi mediante cui specifici IE possono aumentare il rischio di manifestazioni della sindrome quali diabete, obesità, steatosi non alcolica. È inoltre proseguito il lavoro di meta-analisi -in collaborazione con l'INT CRO di Aviano sugli IE come fattori di rischio per il cancro, con particolare attenzione alle esposizione nell'età evolutiva.
- *Contributo ad un consenso internazionale*: i contributi più importanti sono stati la partecipazione al workshop europeo sui criteri condivisi per la identificazione di IE e all'incontro "Health risk prevention in EU areas characterized by High Environmental Pressure" (EU Parliament, 6/12/2016). Inoltre, le attività dell'ISS, per il loro carattere di "prima linea", sono state riprese dal EU Parliament Magazine nel numero del 13 giugno 2016.



**PARTE 4**  
**Elenco delle pubblicazioni**



## ARTICOLI DI RIVISTA

- Aanensen DM, Feil EJ, Holden MTG, Dordel J, Yeats CA, Fedosejev A, et al, ESCMID Study Group on Molecular Epidemiological Markers (ESGEM), European Staphylococcus Reference Laboratory Working Group. Whole-genome sequencing for routine pathogen surveillance in public health: a population snapshot of invasive *Staphylococcus aureus* in Europe. *mBio* 2016;7(3):e00444-16.
- Abbate G, Scassellati E, Bonacquisti S, Iberite M, Latini M, Giuliani A. Using woody genera for phylogeographic regionalization at a medium scale: a case study of Italy. *Botany* 2016;94(7):533-542.
- Addis A, De Fiore L, Traversa G. Ricerca scientifica tra filantropia e scarsità. *Recenti progressi in medicina* 2016;107(10):507-509.
- Adlhoch C, Brown IH, Angelova SG, Bálint A, Bouwstra R, Buda S, Castrucci MR, Dabrera G, Dán Á, Grund C, Harder T, van der Hoek W, Krisztalovics K, Parry-Ford F, Popescu R, Wallensten A, Zdravkova A, Zohari S, Tsolova S, Penttinen P. Highly pathogenic avian influenza A(H5N8) outbreaks: protection and management of exposed people in Europe, 2014/15 and 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(49):30419.
- Adone R, Sali M, Francia M, Iatarola M, Donatiello A, Fasanella A. Development of a Sterne-based Complement Fixation Test to monitor the humoral response induced by anthrax vaccines. *Frontiers in microbiology* 2016;7:19.
- Adriani W, Laviola G. Commentary on the special issue “The Adolescent Brain”: How can we run operant paradigms in a preclinical adolescent model? Technical tips and future perspectives. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016;70:323-328.
- Agamennone M, Pietrantonio A, Superti F. Identification of small molecules acting against H1N1 influenza A virus. *Virology* 2016;488:249-258.
- AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2015. I tumori rari in Italia. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
- Alboni S, Poggini S, Garofalo S, Miliore G, El Hajj H, Lecours C, Girard I, Gagnon S, Boisjoly-Villeneuve S, Brunello N, Wolfer DP, Limatola C, Tremblay ME, Branchi I. Fluoxetine treatment affects the inflammatory response and microglial function according to the quality of the living environment. *Brain behavior and immunity* 2016;58:261-271.
- Alten B, Maia C, Afonso MO, Campino L, Jiménez M, González E, et al, Bongiorno G, Bianchi R, Khoury C, Gramiccia M, Gradoni L. Seasonal dynamics of phlebotomine sand fly species proven vectors of Mediterranean leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *PLoS neglected tropical diseases* 2016;10(2):e0004458.
- Altieri I, Semeraro A, Scalise F, Calderari I, Stacchini P. European official control of food: determination of histamine in fish products by a HPLC –UV-DAD method. *Food chemistry* 2016;211:694-699.
- Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaceli V, Gruppo di lavoro RIFC, ed. Registro italiano fibrosi cistica. Rapporto 2010. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(2 Suppl 2):1-48.
- Amegah AK, Rezza G, Jaakkola JJK. Temperature-related morbidity and mortality in Sub-Saharan Africa: a systematic review of the empirical evidence. *Environment international* 2016;91:133-149.
- Amici G, Visintin M, Verachi F, Paolini F, Percario ZA, Di Bonito P, Mandarino A, Affabris E, Venuti A, Accardi L. A novel intracellular antibody against the E6 oncoprotein impairs growth of human papillomavirus 16-positive tumor cells in mouse models. *Oncotarget* 2016;7(13):15539-15553.
- Amici S, Iannizzi P, Di Pucchio A, Abraha I, Montedori A, Chattat R, Vanacore N. Can early counselling and support for Alzheimer’s disease caregivers reduce burden? Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Clinical and translational degenerative diseases* 2016;1(3):1-8.
- An L, Ling P, Zhu X, Liu Y, Zhang F, Ma X, Xu B, Wang Y, Du Z, Yang L, Xue F, Bella A, Presicce GA, Du F. Successful vitrification of *in vivo* embryos collected from superovulated Japanese Black Cattle (Wagyu). *Reproduction in domestic animals* 2016;51(2):255-261.
- Anastasio A, Smaldone G, Cacace D, Marrone R, Lo Voi A, Santoro M, Cringoli G, Pozio E. Inactivation of *Anisakis pegreffii* larvae in anchovies (*Engraulis encrasicolus*) by salting and quality assessment of finished product. *Food control* 2016;64:115-119.

- Ancona C, Bauleo L, Biscotti G, Bocca B, Caimi S, Cruciani F, Di Lorenzo S, Petrolati M, Pino A, Piras G, Pizzabiocca A, Rabbiosi S, Ruggieri F, Salatino C, Alimonti A, Forastiere F, ABC Study Group. A survey on lifestyle and level of biomarkers of environmental exposure in residents in Civitavecchia (Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):488-494.
- Andreasi Bassi M, Bedini R, Pecci R, Ioppolo P, Laritano D, Carinci F. Mechanical properties of abutments: resin-bonded glass fiber-reinforced versus titanium. *International journal of prosthodontics* 2016;29(1):77-79.
- Anniballi F, Fillo S, Giordani F, Auricchio B, Azarnia Tehran D, di Stefano E, Mandarino G, De Medici D, Lista F. Multiple-locus variable number of tandem repeat analysis as a tool for molecular epidemiology of botulism: the Italian experience. *Infection genetics and evolution* 2016;46:28-32.
- Aranca S, Sandini S, De Carolis E, Vella A, Sanguinetti M, Norelli S, De Bernardis F. Use of SCW4 gene primers in PCR methods for the identification of six medically important *Aspergillus* species. *New microbiologica* 2016;39:3.
- Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, Consonni D, Paglialonga F, Salardi S, Borsa-Ghiringhelli N, Salice P, Tedeschi S, Castorina P, Colombo R, Arghittu M, Daprai L, Monzani A, Tozzoli R, Brigotti M, Torresani E. Early volume expansion and outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 2016;137(1):e20152153.
- Ardita G, Poltronieri E, Toni F. Tag your research and enhance your citation rate: last call for author ambiguity problems. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(3):11-13.
- Arenas-Pinto A, Thompson J, Musoro G, Musana H, Lugemwa A, Kambugu A, Mweemba A, Atwongyeire D, Thomason MJ, Walker SA, Paton NI, EARNEST Trial Team. Peripheral neuropathy in HIV patients in sub-Saharan Africa failing first-line therapy and the response to second-line ART in the EARNEST trial. *Journal of neurovirology* 2016;22(1):104-113.
- Aricò E, Sestili P, Carpinelli G, Canese R, Cecchetti S, Schiavoni G, D'Urso MT, Belardelli F, Proietti E. Chemo-immunotherapy induces tumor regression in a mouse model of spontaneous mammary carcinogenesis. *Oncotarget* 2016;7(37):59754-59765.
- Armas F, Furlanello T, Camperio C, Trotta M, Novari G, Marianelli C. Molecular characterization and drug susceptibility profile of a *Mycobacterium avium* subspecies *avium* isolate from a dog with disseminated infection. *Journal of medical microbiology* 2016;65:278-285.
- Arnaboldi S, Benincori T, Cirilli R, Grecchi S, Santagostini L, Sannicolò F, Mussini PR. "Inherently chiral" thiophene-based electrodes at work: a screening of enantioselection ability towards a series of pharmaceutically relevant phenolic or catecholic aminoacids, aminoesters and amine. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2016;408(26):7243-7254.
- Arnaboldi S, Benincori T, Cirilli R, Grecchi S, Santagostini L, Sannicolò F, Mussini PR. Inherently chiral thiophene-based electrodes at work: a screening of enantioselection ability toward a series of pharmaceutically relevant phenolic or catecholic amino acids, amino esters, and amine. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2016;408(26):7243-7254.
- Arts RJW, Carvalho A, La Rocca C, Palma C, Rodrigues F, Silvestre R, Kleinnijenhuis J, Lachmandas E, Goncalves LG, Belinha A, Cunha C, Oosting M, Joosten LAB, Matarese G, van Crevel R, Netea MG. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell reports* 2016;17:2562-2571.
- Asciutto R, Lugo A, Pacifici R, Colombo P, Rota M, La Vecchia C, Gallus S. The particular story of Italians' relation with alcohol: trends in individuals' consumption by age and beverage type. *Alcohol and alcoholism* 2016;51(3):347-353.
- Ascoli V, Minelli G, Cozzi I, Romeo E, Carnovale Scalzo C, Ancona L, Forastiere F. Pathology reporting of malignant pleural mesothelioma first diagnosis: a population-based approach. *Pathology, research and practice* 2016;212(10):886-892.
- Aslan H, Oliveira F, Meneses C, Castrovinci P, Gomes R, Teixeira C, Derenge CA, Orandle M, Gradoni L, Oliva G, Fischer L, Valenzuela JG, Kamhawi S. New insights into the transmissibility of *Leishmania infantum* from dogs to sand flies: experimental transmission reveals persistent parasite depots at bite sites. *Journal of infectious diseases* 2016;213(11):1752-1761.
- Assadi G, Vesterlund L, Bonfiglio F, Mazzurana L, Cordeddu L, Schepis D, Mjösberg J, Ruhrmann S, Fabbri A, Vukojevic V, Percipalle P, Salomons FA, Laurencikiene J, Törkvist L, Halfvarson J, D'Amato M. Functional analyses of the Crohn's disease risk gene LACCI. *PLoS One* 2016;11(12):e0168276.



- Attard Barbini D, Girolimetti S, Stefanelli P, Santilio A. Residui di antiparassitari in frutta e vegetali: i risultati del secondo test inter-laboratorio nazionale su passata di pomodoro. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(6):3-8.
- Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Mitchell DA, Peracino A, Pecorelli S, Rezza G, Signorelli C, Vitali Rosati G, Zuccotti GV. Public health value of universal HPV vaccination. *Critical reviews in oncology hematology* 2016;97:157-167.
- Avvisati R, Contu L, Stendardo E, Michetti C, Montanari C, Scattoni ML, Badiani A. Ultrasonic vocalization in rats self-administering heroin and cocaine in different settings: evidence of substance-specific interactions between drug and setting. *Psychopharmacology* 2016;233(8):1501-1511.
- Azzarito T, Lugini L, Spugnini EP, Canese R, Gugliotta A, Fidanza S, Fais S. Effect of modified alkaline supplementation on syngenic melanoma growth in CB57/BL mice. *PLoS One* 2016;11(7):e0159763.
- Bagnoli M, Granata A, Nicoletti R, Krishnamachary B, Bhujwalla ZM, Canese R, Podo F, Canevari S, Iorio E, Mezzanzanica D. Choline metabolism alteration: a focus on ovarian cancer. *Frontiers in oncology* 2016;6:153.
- Bagrade G, Deksne G, Esite Z, Howlett SJ, Interisano M, Casulli A, Pozio E. Echinococcus multilocularis in foxes and raccoon dogs: an increasing concern for Baltic countries. *Parasites & vectors* 2016;9(1):615.
- Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiari M, Parchi P. Revisiting the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for prion type variability influencing clinical course and laboratory findings. *Journal of Alzheimer's disease* 2016;50(2):465-476.
- Ballotari P, Manicardi V, Greci M, Giorgi Rossi P. Differenze demografiche e geografiche nell'accesso a un percorso di cure strutturato per la gestione del diabete tipo 2 in provincia di Reggio Emilia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):v-vi.
- Barbanti F, Spigaglia P. Characterization of Clostridium difficile PCR-ribotype 018: a problematic emerging type. *Journal of clinical microbiology* 2016;42:123-129.
- Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Santini F, Rosato S, Santoro G, Fusco D, Grossi C, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Reply: TAVI in lower risk patients: revolution or nonsense? Keep calm and select patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67(11):1381-1382.
- Barbaro A. On the importance of being a data-savvy librarian. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(1):24-27.
- Barbina D, Bozzano A, Busani L, Calvetti F, Carere M, Guerrera D, Ferri C, La Rocca C, Scaramozzino P, Mazzaccara A. Corso di formazione a distanza. Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(6):11-14.
- Bargieri DY, Thiberge S, Tay C, Carey AF, Rantz A, Hischen F, Lorthois A, Straschil U, Singh P, Singh S, Triglia T, Tsuboi T, Cowman A, Chitnis C, Alano P, Baum J, Pradel G, Lavazec C, Ménard R. Plasmodium merozoite TRAP family protein is essential for vacuole membrane disruption and gamete egress from erythrocytes. *Cell host & microbe* 2016;20(5):618-630.
- Barillari G, Palladino C, Bacigalupo I, Leone P, Falchi M, Ensoli B. Entrance of the Tat protein of HIV-1 into human uterine cervical carcinoma cells causes upregulation of HPV-E6 expression and a decrease in p53 protein levels. *Oncology letters* 2016;12(4):2389-2394.
- Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, Ravizza M, Maccabruni A, Masuelli G, Guaraldi G, Liuzzi G, Pinnetti C, Giacomet V, Degli Antoni AM, Vimercati A, Dalzero S, Sacchi V, Florida M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. *Infection* 2016;44(2):235-242.
- Battilani P, Toscano P, Van der Fels-Klerx HJ, Moretti A, Camardo Leggieri M, Brera C, Rortais A, Goumperis T, Robinson T. Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Scientific reports* 2016;6:24328.
- Battistelli M, Malatesta E, Meschini S. Oxidative stress to promote cell death or survival [editorial]. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016;2016:2054650.
- Battisti F, Grassi T, Chellini E, Carreras G, Gorini G. Stima dei decessi per tumori attribuibili a stili di vita in Italia nel 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(4):iii-iv.

- Beauté J, Sandin S, Uldum SA, Rota MC, Brandsema P, Giesecke J, Sparén P. Short-term effects of atmospheric pressure, temperature, and rainfall on notification rate of community-acquired Legionnaires' disease in four European countries. *Epidemiology and Infection* 2016;144(16):3483-3493.
- Bena A, Oreggia M, Cadum E, Farina E, Alimonti A, Bocca B, Chiusolo M, De Felip E, Gandini M, Iamiceli AL, Pino A, Procopio E, Salamina G. Biomonitoring and exposure assessment of people living near or working at an Italian waste incinerator: methodology of the SPoTT study. *Environmental Monitoring and Assessment* 2016;188:607.
- Benfenati E, Berggren E, Fritsche E, Hartung T, Slikker W, Spielmann H, Testai E, Tice RR, Tiramani M, Villenave R. Novel chemical hazard characterization approaches. *EFSA Journal* 2016;14(S1):s0506.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O. A data-based exploration of the adverse outcome pathway for skin sensitization points to the necessary requirements for its prediction with alternative methods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2016;78:45-52.
- Benini F, Orzalesi MM, de Santi A, Congedi S, Lazzarin P, Pellegatta F, De Zen L, Spizzichino M, Alleva E. Barriers to the development of pediatric palliative care in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):558-564.
- Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, Capretti MG, Carretto E, Ciccia M, Fiorini V, Fortini C, Gargano G, Pedna MF, Rizzo MV, Creti R, Ferrari F, GBS Prevention Working Group, Emilia Romagna. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016;29(19):3126-3131.
- Bergamo P, Volpe MG, Lorenzetti S, Mantovani A, Notari T, Cocca E, Cerullo S, Di Stasio M, Cerino P, Montano L. Human semen as an early, sensitive biomarker of highly polluted living environment in healthy men: a pilot biomonitoring study on trace elements in blood and semen and their relationship with sperm quality and RedOx status. *Reproductive Toxicology* 2016;66:1-9.
- Bernasconi OJ, Kuenzli E, Pires J, Tinguely R, Carattoli A, Hatz C, Perreten V, Endimiani A. Travelers can import colistin-resistant enterobacteriaceae including those possessing the plasmid-mediated mcr-1 gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016;60(8):5080-5084.
- Berry A, Raggi C, Borgi M, Cirulli F. Sex-driven vulnerability in stress and drug abuse. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):167-175.
- Biancari F, D'Errigo P, Rosato S, Pol M, Tamburino C, Ranucci M, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians: early and intermediate outcome from the OBSERVANT study and meta-analysis of the literature. *Heart and Vessels* 2016;Epub 2016 Jun 1: <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-016-0857-3>.
- Biancari F, Rosato S, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Barbanti M, Santini F, Tamburino C, Santoro G, Grossi C, Covello RD, Ventura M, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Immediate and intermediate outcome after transapical versus transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *American Journal of Cardiology* 2016;117(2):245-251.
- Biancari F, Tauriainen T, Perrotti A, Dalén M, Faggian G, Franzese I, Chocron S, Ruggieri VG, Bounader K, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Santarpino G, Fischlein T, Puski T, Maselli D, Dominici C, Nardella S, Mariscalco G, Gherli R, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Salsano A, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Saccocci M, D'Errigo P, Kinnunen E, Onorati F. Bleeding, transfusion and the risk of stroke after coronary surgery: a cohort study. *International Journal of Surgery* 2016;32:50-57.
- Biancofiore G, Vaglio S, Liembruno GM. Hydroxyethyl-starch use and PBM: a necessary update to the Italian national guidelines. *Blood Transfusion* 2016;14(2):195-196.
- Bilska-Zajac E, Lalle M, Rózycki M, Chmurzynska E, Kochanowski M, Karamon J, Sroka J, Pozio E, Cencek T. High prevalence of Anisakidae larvae in marketed frozen fillets of pink salmon (Oncorhynchus gorbuscha). *Food Control* 2016;68:216-219.
- Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Massari S, Scarselli A, Eccher S, Cacciatore AM, Mensi C, Galli P, Miligi L, Calisti R, Romeo E, Franchi A, Marinaccio A. La sorveglianza epidemiologica dei tumori nasosinusalini in Italia nel periodo 1989-2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(11-12):iii-iv.
- Binazzi A, Zona A, Marinaccio A, Bruno C, Corfiati M, Fazzo L, Menegozzo S, Nicita C, Pasetto R, Pirastu R, De Santis M, Comba P, Gruppo di lavoro SENTIERI-ReNaM. Progetto SENTIERI-ReNaM: risultati. *Epidemiologia & Prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):19-21.

- Binazzi A, Zona A, Marinaccio A, Bruno C, Corfiati M, Fazzo L, Menegozzo S, Nicita C, Pasetto R, Pirastu R, De Santis M, Comba P. SENTIERI-ReNaM: risultati. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):1-116.
- Bisht K, Lecours C, Sánchez MG, El Hajj H, Miliot G, Olmos-Alonso A, Gómez-Nicola D, Luheshi G, Vallières L, Branchi I, Maggi L, Limatola C, Butovsky O, Tremblay MÈ. Dark microglia: a new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia* 2016;64(5):826-839.
- Bitanhirwe BK. Monitoring and managing mental health in the wake of Ebola. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):320-322.
- Bitanhirwe BK. Scaling-up innovation as a means of tackling health inequalities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):143-145.
- Bocca B, Bena A, Pino A, D'Aversa J, Oreggia M, Farina E, Salamina G, Procopio E, Chiusolo M, Gandini M, Cadum E, Musmeci L, Alimonti A. Human biomonitoring of metals in adults living near a waste-to-energy incinerator in ante-operam phase: focus on reference values and health-based assessments. *Environmental research* 2016;148:338-350.
- Boccolini D, Toma L, Di Luca M, Severini F, Romi R, Sabbatucci M, Venturi G, Remoli ME, Rezza G, Fortuna C. Experimental investigation of the susceptibility of Italian *Culex pipiens* mosquitoes to Zika virus infection. *Eurosurveillance* 2016;21(35):30328.
- Bolognesi C, Migliore L, Lista F, Caroli S, Patriarca M, De Angelis R, Capocaccia R, Amadori S, Pulliero A, Balia C, Colognato R, La Gioia V, Bonassi S, Izzotti A. Biological monitoring of Italian soldiers deployed in Iraq. Results of the SIGNUM project. *International journal of hygiene and environmental health* 2016;219(1):24-32.
- Bolzoni G, Marcolini A, Ferrini AM, Buffoli E. Production and validation of an alkaline phosphatase reference material in lyophilized milk. *Food analytical methods* 2016;Epub 2016 Lug 25:<http://dx.doi.org/10.1007/s12161-016-0615-2>.
- Bonaccorsi G, Lorini C, Baldasseroni A, Porchia BR, Capocchi L. Health services and health literacy: from the rationale to the many facets of a fundamental concept. A literature review. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):114-118.
- Bonaccorsi G, Lorini C, Pieralli F, Pieri L, Sala A, Tanini T, Nasali M, Dall'Olio B, Santomauro F. The right to food, food donation and microbiological problems of food safety: an experience in the territory of Florence. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):119-122.
- Bonadonna L, Briancesco R, Fonda A, La Rosa G, Semproni M. Giocattoli contenenti mezzi acquosi: risultati di dieci anni di analisi microbiologiche. 49. *Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica. Atti congressuali* 2016;ID 680.
- Bonafede M, Marinaccio A, Asta F, Schifano P, Michelozzi P, Vecchi S. The association between extreme weather conditions and work-related injuries and diseases. A systematic review of epidemiological studies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):357-367.
- Bonanni L, Cagnin A, Agosta F, Babiloni C, Borroni B, Bozzali M, Bruni AC, Filippi M, Galimberti D, Monastero R, Muscio C, Parnetti L, Perani D, Serra L, Silani V, Tiraboschi P, Padovani A, DLB-SINdem Study Group. The Italian dementia with Lewy bodies study group (DLB-SINdem): toward a standardization of clinical procedures and multicenter cohort studies design. *Neurological sciences* 2016;Epub 2016 Sep 16:<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-016-2713-8>.
- Bongianni M, Orrù CD, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G, et al, Ladogana A, Poleggi A, Colaizzo E, Tiple D, Vaianella L, Pocchiari M. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *Jama neurology* 2016;Epub 2016 Dec 12:<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4614>.
- Borgi M, Berry A, Cerino S, Correale C, Crescimbeni L, Francia N, Pistella I, Alleva E, Cirulli F. Linee guida nazionali sugli interventi assistiti con gli animali: il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(4):3-7.
- Borgi M, Bonaventura M. Facial width-to-height ratio relates to dominance style in the genus *Macaca*. *PeerJ* 2016;4:e1775.
- Borgi M, Caccamo F, Giuliani A, Piergentili A, Sessa S, Reda E, Alleva E, Cirulli F, Miraglia F. Validation of the Italian version of the Apathy Evaluation Scale (AES-I) in institutionalized geriatric patients. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):249-255.

- Borgi M, Cirulli F. Pet face: mechanisms underlying human-animal relationships. *Frontiers in psychology* 2016;7:298.
- Borgi M, Loliva D, Cerino S, Chiarotti F, Venerosi A, Bramini M, Nonnis E, Marcelli M, Vinti C, De Santis C, Bisacco F, Fagerlie M, Frascarelli M, Cirulli F. Effectiveness of a standardized equine-assisted therapy program for children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 2016;46(1):1-9.
- Bosia D, Marino D, Peretti G. Health facilities humanisation: design guidelines supported by statistical evidence. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):33-39.
- Brambilla G, Abate V, Battacone G, De Filippis SP, Esposito M, Esposito V, Miniero R. Potential impact on food safety and food security from persistent organic pollutants in top soil improvers on Mediterranean pasture. *Science of the total environment* 2016;543(Pt A):581-590.
- Brera C. Il DON negli alimenti a base di grano per i bambini. *Molini d'Italia* 2016;30-35.
- Brescianini S, Fagnani C, Aquilini E, Annesi-Maesano I, Stazi MA. Early respiratory infections: the role of passive smoking in gene-environment interaction. *European journal of public health* 2016;26(3):401-403.
- Bruni BM, Cerroni M, Comba P, Lucentini L, Musmeci L, Testai E. Tubazioni e amianto: la valutazione del rischio. *Ecoscienza* 2016;(6):61-65.
- Bruni R, Taffon S, Equestre M, Chionne P, Madonna E, Rizzo C, Tosti ME, Alfonsi V, Ricotta L, De Medici D, Di Pasquale S, Scavia G, Pavoni E, Losio MN, Romanò L, Zanetti AR, Morea A, Pacenti M, Palù G, Capobianchi MR, Chironna M, Pompa MG, Ciccaglione AR, Italian National Task Force on Hepatitis A. Key role of sequencing to trace hepatitis A viruses circulating in Italy during a large multi-country European foodborne outbreak in 2013. *PLoS One* 2016;11(2):e0149642.
- Bruni R, Taliani G, Ciccaglione AR. Antiviral treatment of HBV positive pregnant women: an additional tool to reduce perinatal transmission. *Pathogens and global health* 2016;110(7-8):275-276.
- Bruun MT, Pendry K, Georgsen J, Manzini P, Lorenzi M, Wikman A, et al, Liumbruno GM. Patient Blood Management in Europe: surveys on top indications for red blood cell use and Patient Blood Management Organization and activities in seven European university hospitals. *Vox sanguinis* 2016;111(4):391-398.
- Bucciardini R, Pugliese K, Francisci D, Costantini A, Schiaroli E, Cognigni M, Tontini C, Lucattini S, Fucili L, Di Gregorio M, Mirra M, Fragola V, Pompili S, Murri R, Vella S. Validation of a self-reported HIV symptoms list: the ISS-HIV symptoms scale. *AIDS research and therapy* 2016;13:18.
- Buffoli M, Bellini E, Dell'Ovo M, Gola M, Nachiero D, Rebecchi A, Capolongo S. Humanisation and soft qualities in emergency rooms. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):40-47.
- Bukovski-Simonoski S, Vacca P, Anselmo AP, Knezovic I, Fazio C, Neri A, Ciammaruconi A, Fortunato A, Palozzi A, Fillo S, Lista F, Stefanelli P. Molecular characterization of a collection of *Neisseria meningitidis* isolates from Croatia, June 2009 to January 2014. *Journal of medical microbiology* 2016;65(9):1013-1019.
- Buoncervello M, Romagnoli G, Buccarelli M, Fragale A, Toschi E, Parlato S, Lucchetti D, Macchia D, Spada M, Canini I, Sanchez M, Falchi M, Musella M, Biffoni M, Belardelli F, Capone I, Sgambato A, Ricci-Vitiani L, Gabriele L. IFN- $\alpha$  potentiates the direct and immune-mediated antitumor effects of epigenetic drugs on both metastatic and stem cells of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(18):26361-26373.
- Burla R, Carcuro M, La Torre M, Fratini F, Crescenzi M, D'Apice MR, Spitalieri P, Raffa GD, Astrologo L, Lattanzi G, Cundari E, Raimondo D, Biroccio A, Gatti M, Saggio I. The telomeric protein AKTIP interacts with A- and B-type lamins and is involved in regulation of cellular senescence. *Open biology* 2016;6(8):160103.
- Busardò FP, Mannocchi G, Giorgetti R, Pellegrini M, Baglio G, Zaami S, Marinelli E, Pichini S. Stability of endogenous GHB in vitreous humour vs peripheral blood in dead bodies. *Forensic science international* 2016;Epub 2016 Dec 26:<http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.12.025>.
- Busardò FP, Pichini S, Pacifici R, Karch SB. The never-ending public health issue of adulterants in abused drugs [letter]. *Journal of analytical toxicology* 2016;40(7):561-562.
- Businaro R, Corsi M, Azzara G, Di Raimo T, Laviola G, Romano E, Ricci L, Maccarrone M, Aronica E, Fuso A, Ricci S. Interleukin-18 modulation in autism spectrum disorders. *Journal of neuroinflammation* 2016;13(1):2.
- Caburlotto G, Suffredini E, Toson M, Fasolato L, Antonetti P, Zambon M, Manfrin A. Occurrence and molecular characterisation of *Vibrio parahaemolyticus* in crustaceans commercialised in Venice area, Italy. *International journal of food microbiology* 2016;220:39-49.

- Cacciò SM, Chalmers RM. Human cryptosporidiosis in Europe. *Clinical microbiology and infection* 2016;22(6):471-480.
- Cacciò SM, Sannella AR, Bruno A, Stensvold CR, David EB, Guimarães S, Manuali E, Magistrali CF, Mahdad K, Beaman M, Maserati R, Tosini F, Pozio E. Multilocus sequence typing of *Dientamoeba fragilis* identifies a major clone with widespread geographical distribution. *International journal for parasitology* 2016;46(12):793-798.
- Caciolli S, Baudo R, Puccinelli C, Mancini L. Sistemi diagnostici rapidi ecotossicologici in caso di allerte ambientali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(3):8-10.
- Cafaro A, Piccaro G, Altavilla G, Gigantino V, Matarese G, Olivieri E, Ferrantelli F, Ensoli B, Palma C. HIV-1 Tat protein vaccination in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* is safe, immunogenic and reduces bacterial lung pathology. *BMC infectious diseases* 2016;16:442.
- Caffo L. Hypochondria, or, the awareness of death that goes against the cure. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):4-5.
- Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al. Temporal patterns of Influenza A and B in tropical and temperate countries: what are the lessons for influenza vaccination? *PLoS One* 2016;11(3):e0152310.
- Calabrò GE, Poscia A, Bella A, Lucaroni F, Pezzotti P, Prestinaci F, Rizzo C, Rota MC, Stefanelli P, Vaccaro K, Rezza G. Vaccinare la sanità. Da una migliore pratica vaccinale un migliore investimento. *Public health & health policy* 2016;4(1):5-36.
- Calvaresi V, Escuder D, Minutillo A, Bastons-Compta A, García-Algar O, Pacifici R, Pichini S. Transfer of nicotine, cotinine and caffeine into breast milk in a smoker mother consuming caffeinated drinks. *Journal of analytical toxicology* 2016;40(6):473-477.
- Camerini S, Montepeloso E, Casella M, Crescenzi M, Marianella RM, Fuselli F. Mass spectrometry detection of fraudulent use of cow whey in water buffalo, sheep, or goat Italian ricotta cheese. *Food chemistry* 2016;197(Pt B):1240-1248.
- Camoni L, Salfa MC, Pugliese L, Boros S, Beato E, Riglietta M, Tosetto C, Carraro A, Zermiani M, Serpelloni G, Spinnato G, Russo P, Roazzi P, Ferri M, Suligoi B. Progetto DTPI: diagnosi e terapia precoce delle infezioni droga-correlate. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(4):11-14.
- Campanella C, D'Anneo A, Marino Gammazza A, Caruso Bavisotto C, Barone R, Emanuele S, Lo Cascio F, Mocchiari E, Fais S, Conway De Macario E, Macario AJL, Cappello F, Lauricella M. The histone deacetylase inhibitor SAHA induces HSP60 nitration and its extracellular release by exosomal vesicles in human lung-derived carcinoma cells. *Oncotarget* 2016;7(20):28849-28867.
- Campino SG, Assefa S, Thompson E, Drought LG, Taylor C, Gorvett Z, Carret CJ, Flueck C, Ivens AC, Kwiatkowski DP, Alano P, Baker DA, Clark TG. Genomic variation in two gametocyte non-producing *Plasmodium falciparum* clonal lines. *Malaria journal* 2016;15:229.
- Canese R, Mezzanatica D, Bagnoli M, Indraccolo S, Canevari S, Podo F, Iorio E. *In vivo* magnetic resonance metabolic and morphofunctional fingerprints in experimental models of human ovarian cancer. *Frontiers in oncology* 2016;6:164.
- Canevelli M, Blasimme A, Vanacore N, Bruno G, Cesari M. Mild behavioral impairment: ethical, methodological and clinical reflections. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016;69:402-403.
- Canevelli M, Bruno G, Vanacore N, de Lena C, Cesari M. Are we really tackling the evidence-based medicine issue in Alzheimer's disease? [letter]. *European journal of internal medicine* 2016;35:e29-e30.
- Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, Bruno G, Vanacore N. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: a systematic review of literature and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* 2016;Epub 2016 Aug 5:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020>.
- Canitano A, Iessi E, Spugnini EP, Federici C, Fais S. Proton pump inhibitors induce a caspase-independent antitumor effect against human multiple myeloma. *Cancer letters* 2016;376(2):278-283.
- Capolongo S, Buffoli M, Nachiero D, Tognolo C, Zanchi E, Gola M. Open building and flexibility in healthcare: strategies for shaping spaces for social aspects. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):63-69.
- Capolongo S, Gola M, di Noia M, Nickolova M, Nachiero D, Rebecchi A, Settimo G, Vittori G, Buffoli M. Social sustainability in healthcare facilities: a rating tool for analysing and improving social aspects in environments of care. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):15-23.

- Capolongo S. Social aspects and well-being for improving healing processes' effectiveness. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):11-14.
- Capone F, La Sorsa V, Minghetti L, Moretti F. Convegno L'Infrastruttura di Ricerca italiana per la Medicina Traslazionale: la promozione della salute incontra innovazione, competitività e sviluppo. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2016. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(11):11-13.
- Cappuccilli ML, Mosconi G, Roi GS, De Fabritiis M, Totti V, Merni F, Trerotola M, Marchetti A, La Manna G, Nanni Costa A. Inflammatory and adipose response in solid organ transplant recipients after a marathon cycling race. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):408-414.
- Caraceni P, Angeli P, Prati D, Bernardi M, Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Liunbruno GM, Bennardello F, Piccoli P, Velati C, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Blood transfusion* 2016;14(1):8-22.
- Carannante A, Vacca P, Ghisetti V, Latino MA, Cusini M, Matteelli A, Vocale C, Prignano G, Leli C, Ober P, Antonetti R, Poletti F, Stefanelli P. Genetic resistance determinants for cefixime and molecular analysis of gonococci isolated in Italy. *Microbial drug resistance* 2016;Epub 2016 Jun 26:<http://dx.doi.org/10.1089/mDott.2016.0086>.
- Caravaggi P, Leardini A, Giacomozzi C. Multiple linear regression approach for the analysis of the relationships between joints mobility and regional pressure-based parameters in the normal-arched foot. *Journal of biomechanics* 2016;49(14):3485-3491.
- Cardona F, Valente F, Miraglia D, D'Ardia C, Baglioni V, Chiarotti F. Developmental profile and diagnoses in children presenting with motor stereotypies. *Frontiers in pediatrics* 2016;4:126.
- Carinci A, Conti S. Profili di salute: il sito web che utilizza i flussi di dati correnti per le ASL. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):11-13.
- Carito V, Ceccanti M, Cestari V, Natella F, Bello C, Coccurello R, Mancinelli R, Fiore M. Olive polyphenol effects in a mouse model of chronic ethanol addiction. *Nutrition* 2016;33:65-69.
- Carradori S, Pierini M, Menta S, Secci D, Fioravanti R, Cirilli R. 3-(Phenyl-4-oxy)-5-phenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole: a fascinating molecular framework to study the enantioseparation ability of the amylose (3,5-dimethylphenylcarbamate) chiral stationary phase. Part I. Structure-enantioselectivity relationships. *Journal of chromatography A* 2016;1467:221-227.
- Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, Bertozzi N, Ferrante G, Minardi V, Masocco M, Gruppo tecnico PASSI, ed. In Italia sempre più donne si sottopongono a test per la diagnosi precoce dei tumori cervicali all'interno dei programmi di screening organizzati. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(6):476.
- Caruso LB, Giuliani A, Colosimo A. Functional heterogeneity as reflected by topological parameters in a classical protein molecular model: t4 phage lysozyme. *Current protein & peptide science* 2016;17(1):52-61.
- Castelli G, Parolini I, Cerio AM, D'Angiò A, Pasquini L, Carollo M, Sargiacomo M, Testa U, Pelosi E. Conditioned medium from human umbilical vein endothelial cells markedly improves the proliferation and differentiation of circulating endothelial progenitors. *Blood cells, molecules and diseases* 2016;61:58-65.
- Castelli G, Pelosi E, Testa U. New developments of differentiation therapy of acute myeloid leukemia. *Current pharmacogenomics and personalized medicine* 2016;14(2):86-105.
- Castelli G, Pelosi E, Testa U. Targeted therapies in the treatment of adult acute myeloid leukemias: current status and future perspectives. *International journal of hematologic oncology* 2016;5(4):143-164.
- Cavariani F. Asbestos contamination in feldspar extraction sites: a failure of prevention? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):6-8.
- Ceccarini A. News from the special interest group on MeSH: what's new for 2016. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(1):47.
- Ceffa S, Luhanga R, Andreotti M, Brambilla D, Erba F, Jere H, Mancinelli S, Giuliano M, Palombi L, Marazzi MC. Comparison of the Cepheid GeneXpert and Abbott M2000 HIV-1 real time molecular assays for monitoring HIV-1 viral load and detecting HIV-1 infection. *Journal of virological methods* 2016;229:35-39.
- Ceglia I, Dueck AC, Masiello F, Martelli F, He W, Federici G, Petricoin 3rd EF, Zeuner A, Iancu-Rubin C, Weinberg R, Hoffman R, Mascarenhas J, Migliaccio AR. Preclinical rationale for TGF- $\beta$  inhibition as a therapeutic target for the treatment of myelofibrosis. *Experimental hematology* 2016;44(12):1138-1155.

- Cellot G, Maggi L, Di Castro MA, Catalano M, Migliore R, Migliore M, Scattoni ML, Calamandrei G, Cherubini E. Premature changes in neuronal excitability account for hippocampal network impairment and autistic-like behavior in neonatal BTBR T+tf/J mice. *Scientific reports* 2016;6:31696.
- Censi F, Corazza I, Reggiani E, Mattei E, Triventi M, Boriani G, Calcagnini G. P-wave variability and atrial fibrillation. *Scientific reports* 2016;6:26799.
- Cerino S, Borgi M, Fiorentini I, Correale C, Lori A, Cirulli F. Equine-assisted intervention in a child diagnosed with autism spectrum disorder: a case report. *Rivista di psichiatria* 2016;51(6):270-274.
- Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable Haemophilus influenzae. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(9):2357-2361.
- Cerritelli F, Lacorte E, Ruffini N, Vanacore N. Osteopathy for primary headache patients: a systematic review. *Journal of pain research* 2016;369:333-341.
- Cerritelli F, Ruffini N, Lacorte E, Vanacore N. Osteopathic manipulative treatment in neurological diseases: systematic review of the literature. *Journal of the neurological sciences* 2016;26:72-78.
- Cerritelli F, Verzella M, Cicchitti L, D'Alessandro G, Vanacore N. The paradox of sham therapy and placebo effect in osteopathy: a systematic review. *Medicine* 2016;95(35):e4728.
- Cesari M, Vanacore N, Canevelli M. What are we willing to accept for preventing Alzheimer's disease? *Lancet neurology* 2016;15(7):659-660.
- Chalmers RM, Cacciò SM. Towards a consensus on subtyping schemes for surveillance and outbreak investigations of Cryptosporidium, Berlin, June 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(37):30338.
- Chaouch H, Taffon S, Villano U, Equestre M, Bruni R, Bel Hadj M, Hannachi N, Aouni M, Letaief A, Ciccaglione AR. Naturally occurring surface antigen variants of Hepatitis B virus in Tunisian patients. *Intervirolgy* 2016;59(1):36-47.
- Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, Zangrillo MS, De Lillis I, Vaccari G, Accardi R, Tommasino M, Cabezas SC, Federico M, Fiorucci G, Romeo G. Human Papilloma Virus E6 and E7 oncoproteins affect the expression of cancer-related microRNAs: additional evidence in HPV-induced tumorigenesis. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2016;142(8):1751-1763.
- Chionne P, Madonna E, Pisani G, Taffon S, La Rosa G, Candido A, Dettori S, Tritarelli E, Equestre M, Bruni R, Ciccaglione AR. Evaluation of rapid tests for diagnosis of acute hepatitis E. *Journal of clinical virology* 2016;78:4-8.
- Chirico F. Job stress models for predicting burnout syndrome: a review. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):443-456.
- Chiudioni F, Trabace T, Di Gennaro S, Palma A, Manes F, Mancini L. Phytoremediation applications in natural condition and in mesocosm: the uptake of Cadmium by Lemna minuta Kunth, a non native species in Italian watercourses. *International journal of phytoremediation* 2016;Epub 2016 Sep 3:<http://dx.doi.org/10.1080/15226514.2016.1225290>.
- Ciadamidaro S, Mancini L, Rivosecchi L. Black flies (Diptera, Simuliidae) as ecological indicators of stream ecosystem health in an urbanizing area (Rome, Italy). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):269-276.
- Ciaralli L, Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Turco AC, Luswergh GF, Di Gregorio M. Organisation of proficiency testing and other activities of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origins (EURL-CEFAO). *EuroReference* 2016;1(Jun):4-12.
- Ciardini V, Contessa GM, Falsaperla R, Gómez-Amo JL, Meloni D, Monteleone F, Pace G, Piacentino S, Sferlazzo D, di Sarra A. Global and Mediterranean climate change: a short summary. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):325-337.
- Cicenia A, Santangelo F, Gambardella L, Pallotta L, Iebba V, Scirocco A, Marignani M, Tellan G, Carabotti M, Corazziari ES, Schippa S, Severi C. Protective role of postbiotic mediators secreted by lactobacillus rhamnosus GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. *Journal of clinical gastroenterology* 2016;50(Suppl 2):S140-S144.
- Ciervo A, Mancini F, Rezza G. La febbre ricorrente: una malattia emergente in Italia e in Europa. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(01):3-6.

- Ciliberti R, Martini M, Bonsignore A, Penco S. Break with tradition: donating cadavers for scientific purposes and reducing the use of sentient beings. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):261-268.
- Cilli P, Ventura I, Minoprio A, Meccia E, Martire A, Wilson SH, Bignami M, Mazzei F. Oxidized dNTPs and the OGG1 and MUTYH DNA glycosylases combine to induce CAG/CTG repeat instability. *Nucleic acids research* 2016;44(11):5190-5203.
- Ciocci M, Iorio E, Carotenuto F, Khashoggi H, Nanni F, Melino S. H2S-releasing nanoemulsions: a new formulation to inhibit tumor cells proliferation and improve tissue repair. *Oncotarget* 2016;7(51):84338-84358.
- Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, Brunati S, Spigaglia P, Vismara C, Bielli A, Barbanti F, Landini G, Panigada G, Gussoni G, Bonizzoni E, Gesu G, Research Department of FADOI. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in internal medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC medicine* 2016;16(1):656.
- Cito F, Baldinelli F, Calistri P, Di Giannatale E, Scavia G, Orsini M, Iannetti S, Sacchini L, Mangone I, Candeloro L, Conte AM, Ippoliti C, Morelli D, Migliorati G, Barile N, Marfoggia C, Salucci S, Cammà C, Marcacci M, Ancora M, Dionisi AM, Owczarek S, Luzzi I, Outbreak Investigation Group. Outbreak of unusual Salmonella enterica serovar Typhimurium monophasic variant 1,4 [5],12:i:-, Italy, June 2013 to September 2014. *Eurosurveillance* 2016;21(15):30194.
- Clamer V, Dorigatti I, Fumanelli L, Rizzo C, Pugliese A. Estimating transmission probability in schools for the 2009 H1N1 influenza pandemic in Italy. *Theoretical biology and medical modelling* 2016;13(1):19.
- Colabucci A, Turco AC, Ciprotti M, Di Gregorio M, Sorbo A, Ciaralli L. Analysis of cadmium and lead in honey: direct-determination by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Acta IMEKO* 2016;5(1):10-14.
- Colaceci S, Giusti A, De Angelis A, Della Barba MI, De Vincenti AY, Vellone E, Alvaro R. Medications, "natural" products and pharmacovigilance during breastfeeding. A mixed-methods study on women's opinions. *Journal of human lactation* 2016;32(2):324-332.
- Colacicco VG, Galeota F, Licomati C, Scorzafave S. La nuova caratterizzazione delle cure domiciliari integrate: l'esperienza del distretto socio sanitario n. 1 della ASL di Taranto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(1):i-ii.
- Colone M, Kaliappan S, Calcabrini A, Tortora M, Cavaliere F, Stringaro A. Redox-active microcapsules as drug delivery system in breast cancer cells and spheroids. *Journal of molecular and genetic medicine* 2016;10(1):1000200/1-6.
- Colucci A, Barbina D, Dalla Torre R, Guerrera D, Mazzaccara A, Luzi AM, Battilomo S. Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso un percorso di formazione blended rivolto agli operatori socio-sanitari del Pronto Soccorso. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(7-8):3-7.
- Comba P, Iavarone I, Pirastu R. Contaminated sites: a global health issue. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):472-475.
- Comba P, Zona A, Pirastu R, Bruno C, Fazzo L, Pasetto R, Binazzi A, Corfiati M, Marinaccio A. Progetto SENTIERI-ReNaM: rationale e obiettivi. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):13-15.
- Condello M, De Berardis B, Ammendolia MG, Barone F, Condello G, Degan P, Meschini S. ZnO nanoparticle tracking from uptake to genotoxic damage in human colon carcinoma cells. *Toxicology in vitro* 2016;35:169-179.
- Confaloni A, Tata AM, Tosto G. Promising therapies for Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design* 2016;22(14):2050-2056.
- Conte V, Monaco M, Giani T, D'Ancona F, Moro ML, Arena F, D'Andrea MM, Rossolini GM, Pantosti A, AR-ISS Study Group on Carbapenemase-Producing K. Pneumoniae. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae from invasive infections in Italy: increasing diversity with predominance of the ST512 clade II sublineage. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(12):3386-3391.
- Conte V, Monaco M, Giani T, D'Ancona F, Moro ML, Arena F, D'Andrea MM, Rossolini GM, Pantosti A, AR-ISS Study Group on Carbapenemase-Producing K. Pneumoniae. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae from invasive infections in Italy: increasing diversity with predominance of the ST512 clade II sublineage. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(12):3386-3391.
- Contessa GM, Grandi C, Scognamiglio M, Genovese E, Sandri S. Climate change and safety at work with ionizing radiations. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):386-396.



- Conti S, Comba P, Manno V, Minelli G, Nicita C, Pasetto R, Fazzo L, Zona A, Bruno C. SENTIERI-ReNaM: integrazione di incidenza, mortalità e ospedalizzazione: considerazioni generali e applicazione al mesotelioma. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):109-115.
- Contoli B, Carrieri P, Masocco M, Penna L, Perra A, PDA Study Group. PASSI d'Argento (Silver Steps): the main features of the new nationwide surveillance system for the ageing Italian population, Italy 2013-2014. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):536-542.
- Coppola L, Pirrone L, Cereda D. Promuovere la salute nelle scuole: un'esperienza di rete in Lombardia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(3):iii-iv.
- Corchia C, Lapucci E, Franco F, Farchi S, Petrou S, Di Lallo D. Gestational age and hospital utilization: three-years follow-up of an area-based birth cohort. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):543-549.
- Coscia C, Parolini I, Sanchez M, Biffoni M, Boussadia Z, Zanetti C, Fiani ML, Sargiacomo M. Generation, quantification, and tracing of metabolically labeled fluorescent exosomes. *Methods in molecular biology* 2016;1448:217-235.
- Costamagna G, Iacopini F, Bizzotto A, Familiari P, Tringali A, Perri V, Bella A. Prognostic variables for the clinical success of flexible endoscopic septotomy of Zenker's diverticulum. *Gastrointestinal endoscopy* 2016;83(4):765-773.
- Covino DA, Sabbatucci M, Fantuzzi L. The CCL2/CCR2 Axis in the pathogenesis of HIV-1 infection: a new cellular target for therapy? *Current drug targets* 2016;17(1):76-100.
- Cubadda F, D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Mantovani A. Dietary exposure of the Italian population to inorganic arsenic: the 2012-2014 Total Diet Study. *Food and chemical toxicology* 2016;98:148-158.
- Culotta C, Castiglia R, Cecconi R, Crisci P, Ferrando G, Fortini P, Carloni R. La prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e la promozione della salute nel governo clinico della ASL 3 Genovese. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(2):iii-iv.
- Currà C, Gessmann R, Pace T, Picci L, Peruzzi G, Varamogianni-Mamatsi V, Spanos L, Garcia CRS, Spaccapelo R, Ponzi M, Siden-Kiamos I. Release of Plasmodium sporozoites requires proteins with histone-fold dimerization domains. *Nature communications* 2016;7:13846.
- Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti Ippolito F. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42(1):60.
- D'Abramo F, Goerling U, Guastadisegni C. Targeted drugs and psycho-oncological intervention in breast cancer patients. *Journal of negative results in biomedicine* 2016;15:6.
- D'Adamo MC, Sforza L, Visentin S, Grottesi A, Servettini I, Guglielmi L, Macchioni L, Saredi S, Curcio M, De Nuccio C, Hasan S, Franciolini F, Mora M, Catacuzzeno L, Pessia M. A calsequestrin-1 mutation associated with a skeletal muscle disease alters sarcoplasmic Ca<sup>2+</sup> release. *PLoS One* 2016;11(5):e0155516.
- Dal Zotto A, Banovich F, Bassan F, Borin G, Rigon S, Toffanin R, Guzzinati S, Fedeli U, Zorzi M. Impatto sull'incidenza e la mortalità per cancro del colon retto del programma di screening coloretale nell'ULSS 4 Alto Vicentino. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(11-12):i-iii.
- D'Alessandro D, Tedesco P, Rebecchi A, Capolongo S. Water use and water saving in Italian hospitals. A preliminary investigation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):56-62.
- D'Alessandro S, Camarda G, Corbett Y, Siciliano G, Parapini S, Cevenini L, Michelini E, Roda A, Leroy D, Taramelli D, Alano P. A chemical susceptibility profile of the Plasmodium falciparum transmission stages by complementary cell-based gametocyte assays. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(5):1148-1158.
- D'Amato S, Nametak S, Tizzi G, Ensoli B. Convegno MEET Project Soddisfare i bisogni di alfabetizzazione sanitaria dei migranti. Meeting the health literacy needs of immigrant populations. Istituto Superiore di Sanità Roma, 20 ottobre 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(1):11-12.
- D'Ambrosio A, Cossu A, Amendola A, Zandri A, Butera A, Sanchez M, Biffoni M, Pronio AM, Montesani C, Kohn A, Pica R, Boirivant M. Lamina propria CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> regulatory T cells are increased in active ulcerative colitis but show increased IL-17 expression and reduced suppressor activity. *Journal of Chron's and colitis* 2016;10(3):346-353.
- D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Switching between epoetins: a practice in support of biosimilar use. *BioDrugs* 2016;30(1):27-32.

- D'Arcangelo D, Facchiano F, Nassa G, Stancato A, Antonini A, Rossi S, Senatore C, Cordella M, Tabolacci C, Salvati A, Tarallo R, Weisz A, Facchiano AM, Facchiano A. PDGFR-alpha inhibits melanoma growth via CXCL10/IP-10: a multi-omics approach. *Oncotarget* 2016;7(47):77257-77275.
- D'Arcangelo G, Grossi D, Racaniello M, Cardinale A, Zaratti A, Rufini S, Cutarelli A, Tancredi V, Merlo D, Frank C. Miglustat reverts the impairment of synaptic plasticity in a mouse model of NPC disease. *Neural plasticity* 2016;2016:3830424.
- Davanzo F, Settimi L, Lauria L, Giordano F, Celentano A, Sesana F, Osborn J. Sorveglianza delle esposizioni pericolose a detergenti liquidi per lavatrice in capsule monodose in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(4):i-iii.
- D'Avenio G, Tran HE, Daniele C, Grigioni M. Medicina personalizzata e stampa 3D: implicazioni nell'attuale quadro regolatorio Europeo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(4):15-19.
- De Angelis A, Colaceci S, Giusti A, Vellone E, Alvaro R. Factors that condition the spontaneous reporting of adverse drug reactions among nurses: an integrative review. *Journal of nursing management* 2016;24(2):151-163.
- De Angelis ML, Zeuner A, Policicchio E, Russo G, Bruselles A, Signore M, Vitale S, De Luca G, Pillozzi E, Boe A, Stassi G, Ricci Vitiani L, Amoreo CA, Pagliuca A, Francescangeli F, Tartaglia M, De Maria R, Baiocchi M. Cancer stem cell-based models of colorectal cancer reveal molecular determinants of therapy resistance. *Stem cells translational medicine* 2016;5(4):511-523.
- De Castro P, Ambrosini E, Barbaro MC, Salinetti S, Sorrentino E, Agresti C Alternanza scuola lavoro all'Istituto Superiore di Sanità: verso un modello di best practice per gli enti di ricerca. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(7-8 Suppl 1):3-27.
- De Castro P, Heidari S, Babor TF. Sex And Gender Equity in Research (SAGER): reporting guidelines as a framework of innovation for an equitable approach to gender medicine. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):154-157.
- De Castro P, Napolitani F, Poltronieri E, Rossi AM. Editor scientifici in Italia: problemi di identità, certificazione e ruoli. *Recenti progressi in medicina* 2016;107(11):567-573.
- De Castro P, Pasetto R, Marsili D, Comba P. Fostering public health awareness on risks in contaminated sites. Capacity building and dissemination of scientific evidence. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):511-515.
- De Chiara G, Racaniello M, Mollinari C, Marcocci ME, Aversa G, Cardinale A, Giovanetti A, Garaci E, Palamara AT, Merlo D. Herpes simplex virus-type1 (HSV-1) impairs DNA repair in cortical neurons. *Frontiers in aging neuroscience* 2016;8:242.
- De Felice A, Greco A, Calamandrei G, Minghetti L. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *Journal of neuroinflammation* 2016;13(1):149.
- De Giacomo M, Di Domenicantonio C, De Santis B, Debegnach F, Onori R, Brera C. Carry-over of DNA from genetically modified soyabean and maize to cow's milk. *Journal of animal and feed sciences* 2016;25:109-115.
- De Sabato L, Di Bartolo I, Montomoli E, Trombetta C, Ruggeri FM, Ostanello F. Retrospective study evaluating seroprevalence of Hepatitis E virus in blood donors and in swine veterinarians in Italy (2004). *Zoonoses and public health* 2016;Epub 2016 Dec 2:<http://dx.doi.org/10.1111/zph.12332>.
- De Santo NG, Bisaccia C, De Santo LS. The priority of Antonino D'Antona in describing rhabdomyolysis with acute kidney injury, following the Messina earthquake (December 28, 1908). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):1-3.
- De Vita D, Pandolfi F, Cirilli R, Scipione L, Di Santo R, Friggeri L, Mori M, Fiorucci D, Maccari G, Arul Christopher RS, Zamperini C, Pau V, De Logu A, Tortorella S, Botta M. Discovery of *in vitro* antitubercular agents through in silico ligand-based approaches. *European journal of medicinal chemistry* 2016;121:169-180.
- Debeljak Z, Boufana B, Interisano M, Vidanovic D, Kulisic Z, Casulli A. First insights into the genetic diversity of *Echinococcus granulosus sensu stricto* (s.s.) in Serbia. *Veterinary parasitology* 2016;223:57-62.
- Deksne G, Seglina Z, Jahundovica I, Esite Z, Bakasejevs E, Bagrade G, Keidane D, Interisano M, Marucci G, Tonanzi D, Pozio E, Kirjusina M. High prevalence of *Trichinella* spp. in sylvatic carnivore mammals of Latvia. *Veterinary parasitology* 2016;231:118-123.

- Del Cornò M, Cappon A, Donninelli G, Varano B, Marra F, Gessani S. HIV-1 gp120 signaling through TLR4 modulates innate immune activation in human macrophages and the biology of hepatic stellate cells. *Journal of leukocyte biology* 2016;100(3):599-606.
- Del Cornò M, D'Archivio M, Conti L, Scazzocchio B, Vari R, Donninelli G, Varano B, Giammarioli S, De Meo S, Silecchia G, Pennestrì F, Persiani R, Masella R, Gessani S. Visceral fat adipocytes from obese and colorectal cancer subjects exhibit distinct secretory and ω6 polyunsaturated fatty acid profiles and deliver immunosuppressive signals to innate immunity cells. *Oncotarget* 2016;7(39):63093-63105.
- Del Giudice A, Mustazzolu A, Iacobino A, Perna R, Smeraglia R, Marino R, Fattorini L, Santoro G. Drug-resistant tuberculosis in Naples, 2008-2013. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):603-607.
- Del Grosso M, Camilli R, Rizzi E, Pietrelli A, De Bellis G, Pantosti A. ICESpy009, a conjugative genetic element carrying *mef(E)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2016;60(7):3906-3912.
- Della Seta M, Cammarano RR. Report on Special Interest Group on MeSH. 15th EAHIL Conference. Seville, June 9th 2016. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(3):55-56.
- Delle Rose D, Pezzotti P, Fortunato E, Sordillo P, Gini S, Boros S, Meledandri M, Gallo MT, Prignano G, Caccese R, D'Ambrosio M, Citterio G, Rocco M, Leonardis F, Natoli S, Fontana C, Favaro M, Celeste MG, Franci T, Testore G, Andreoni M, Sarmati L. Clinical predictors and microbiology of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis in six Italian hospitals. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2016;35(9):1531-1539.
- Delogu R, Ianiro G, Morea A, Chironna M, Fiore L, Ruggeri FM. Molecular characterization of two rare human G8P[14] rotavirus strains, detected in Italy in 2012. *Infection genetics and evolution* 2016;44:303-312.
- Delunardo F, Soldati D, Bellisario V, Berry A, Camerini S, Crescenzi M, Alessandri C, Conti F, Ceccarelli F, Francia A, Valesini G, Cirulli F, Siracusano A, Niolu C, Rubino IA, Ortona E, Margutti P. Anti-GAPDH autoantibodies as a pathogenic determinant and potential biomarker of neuropsychiatric diseases. *Arthritis & rheumatology* 2016;68(11):2708-2716.
- Delvecchio G, Garzitto M, Fagnani C, Fornasari L, Stazi MA, Picardi A, Ciappolino V, Fabbro F, Altamura C, Brambilla P. Normative data and effects of age and gender on temperament and character dimensions across the lifespan in an Italian population: a cross-sectional validation study. *Journal of affective disorders* 2016;204:83-91.
- Demurtas OC, Massa S, Illiano E, De Martinis D, Chan P KS, Di Bonito P, Franconi R. Antigen production in plant to tackle infectious diseases flare up: the case of SARS. *Frontiers in plant science* 2016;7:54.
- Dente MG, Riccardo F, Nacca G, Ranghiasi A, Manguerra JC, Escadafal C, Jimenez-Clavero MA, Perez Ramirez E, Robert V, Picard M, Cherblanc F, Gaayeb L, Victoir K, Declich S, MediLabSecure Network. Strengthening integrated surveillance for arboviruses in the Mediterranean and Black Sea regions in the framework of the One Health approach. *Quaderni della Società italiana di medicina tropicale e salute globale* 2016;1:41-48.
- Deodati A, Sallemi A, Germani D, Puglianello A, Baldari F, Busani L, Mancini FR, Tassinari R, Mantovani A, Cianfarani S. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers in girls with premature thelarche. *Hormone research in paediatrics* 2016;86(4):233-239.
- D'Errico MR, Parlanti E, Pascucci B, Fortini P, Baccarini S, Simonelli V, Dogliotti E. Single nucleotide polymorphisms in DNA glycosylases: from function to disease. *Free radical biology and medicine* 2016;Epub 2016 Dec 6;http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.002.
- D'Errigo P, Biancari F, Rosato S, Tamburino C, Ranucci M, Santoro G, Barbanti M, Ventura M, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in patients with anemia. *Acta cardiologica* 2016;9(5):e003326.
- D'Errigo P, Moretti C, D'Ascenzo F, Rosato S, Biancari F, Barbanti M, Santini F, Ranucci M, Miceli A, Tamburino C, Onorati F, Santoro G, Grossi C, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in patients with chronic kidney disease stages 3b to 5. *Annals of thoracic surgery* 2016;102(2):540-547.
- D'Errigo P, Ranucci M, Covello RD, Biancari F, Rosato S, Barbanti M, Onorati F, Tamburino C, Santoro G, Grossi C, Santini F, Bontempi K, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Outcome after general anesthesia versus monitored anesthesia care in transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2016;30(5):1238-1243.
- Di Bartolo I, Angeloni G, Monini M, Maione E, Marrone R, Ostanello F, Ruggeri FM. Complete genome sequencing of a genotype 3 hepatitis E virus strain identified in a swine farm in Italy. *Virus research* 2016;211:89-95.

- Di Bartolo I, De Sabato L, Marata A, Martinelli N, Magistrali CF, Monini M, Ponterio E, Ostanello F, Ruggeri FM. Serological survey of hepatitis E virus infection in farmed and pet rabbits in Italy. *Archives of virology* 2016;161(5):1343-1346.
- Di Cagno R, Filannino P, Vincentini O, Lanera A, Cavoski I, Gobetti M. Exploitation of *Leuconostoc mesenteroides* strains to improve shelf life, rheological, sensory and functional features of prickly pear (*Opuntia ficus-indica* L.) fruit puree. *Food microbiology* 2016;59:176-189.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Lamassa M, Bovis F, Solfrizzi V, Panza F, Galluzzo L, Scafato E, Inzitari D, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Daily function as predictor of dementia in Cognitive Impairment, No Dementia (CIND) and Mild Cognitive Impairment (MCI): an 8-year follow-up in the ILSA Study. *Journal of Alzheimer's disease* 2016;53(2):505-515.
- Di Luca M, Severini F, Toma L, Boccolini D, Romi R, Remoli ME, Sabbatucci M, Rizzo C, Venturi G, Rezza G, Fortuna C. Experimental studies of susceptibility of Italian *Aedes albopictus* to Zika virus. *Eurosurveillance* 2016;21(18):30223.
- Di Luca M, Toma L, Boccolini D, Severini F, La Rosa G, Minelli G, Bongiorno G, Montarsi F, Arnoldi D, Capelli G, Rizzoli A, Romi R. Ecological distribution and CQ11 genetic structure of *Culex pipiens* complex (Diptera: Culicidae) in Italy. *PLoS One* 2016;11(1):e0146476.
- Di Mario G, Garulli B, Sciaraffia E, Facchini M, Donatelli I, Castrucci MR. A heat-inactivated H7N3 vaccine induces cross-reactive cellular immunity in HLA-A2.1 transgenic mice. *Virology journal* 2016;13:56.
- Di Minno MND, Di Minno A, Songia P, Ambrosino P, Gripari P, Ravari A, Pepi M, Rubba PO, Medda E, Tremoli E, Baldassarre D, Poggio P. Markers of subclinical atherosclerosis in patients with aortic valve sclerosis: a meta-analysis of literature studies. *International journal of cardiology* 2016;223:364-370.
- Di Napoli A, Scalmana S, Franco F, Di Lallo D, Lacorte E, Vanacore N. Prevalence of Parkinsonism estimated using the drug prescription archive: a possible method to estimate the prevalence of a chronic neurological disease? *Journal of neural transmission* 2016;123(4):415-420.
- Di Paola L, Mei G, Di Venere A, Giuliani A. Exploring the stability of dimers through protein structure topology. *Current protein & peptide science* 2016;17(1):30-36.
- Di Paolo C, Ottermanns R, Keiter S, Ait-Aissa S, Bluhm K, Brack W, et al, Carere M. Bioassay battery interlaboratory investigation of emerging contaminants in spiked water extracts towards the implementation of bioanalytical monitoring tools in water quality assessment and monitoring. *Water research* 2016;104:473-484.
- Di Pucchio A, marzolini F, Penna L, Lacorte E, Vanacore N. IX Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(1):13-16.
- Di Stefano N, Focaroli V, Giuliani A, Formica A, Taffoni F, Keller F. A new research method to test auditory preferences in young listeners: results from a consonance versus dissonance perception study. *Psychology of music* 2016;45(5):699-712.
- Di Vito M, Fracchiolla G, Mattarelli P, Modesto M, Tamburro A, Padula F, Agatensi L, Giorlandino FR, Girolamo A, Carbonara GG, Carrieri A, Corbo F, Mondello F. Probiotic and tea tree oil treatments improve therapy of vaginal candidiasis: a preliminary clinical study. *Medical journal of obstetrics and gynecology* 2016;4(4):1090.
- Di Vito M, Mattarelli P, Girolamo A, Mondello F. Efficacia degli oli essenziali in studi clinici in ambito ostetrico e ginecologico: revisione della letteratura. *Natural 1* 2016;(giu):38-48.
- Di Vito M, Mattarelli P, Modesto M, Girolamo A, Ballardini M, Tamburro A, Meledandri M, Mondello F. Attività antimicrobica di ovuli vaginali a base di tea tree oil verso candida spp e ceppi probiotici. *Medicina Integrata* 2016;5(Ott):68-70.
- Diociaiuti M, Casciardi S, Sisto R. The sp2 and sp3 fractions of unknown carbon materials: electron energy-loss near-edge structure analysis of C-K spectra acquired under the magic-angle condition by the electron nanobeam technique. *Micron* 2016;90:97-107.
- Diociaiuti M, Giordani C, Kamel GS, Brasili F, Sennato S, Bombelli C, Meneses KY, Giraldo MA, Bordi F. Monosialoganglioside-GM1 triggers binding of the amyloid-protein salmon calcitonin to a Langmuir membrane model mimicking the occurrence of lipid-rafts. *Biochemistry and biophysics reports* 2016;8:365-375.
- Dionisi AM, Owczarek S, Benedetti I, Luzzi I, García-Fernández A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis from humans in Italy [letter]. *International journal of antimicrobial agents* 2016;48(3):345-346.

- Dionisi-Vici C, Shteyer E, Niceta M, Rizzo C, Pode-Shakked B, Chillemi G, Bruselles A, Semeraro M, Barel O, Eyal E, Kol N, Haberman Y, Lahad A, Diomedi-Camassei F, Marek-Yagel D, Rechavi G, Tartaglia M, Anikster Y. Expanding the molecular diversity and phenotypic spectrum of glycerol 3-phosphate dehydrogenase 1 deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2016;39(5):689-695.
- Discher M, Bortolin E, Woda C. Investigations of touchscreen glasses from mobile phones for retrospective and accident dosimetry. *Radiation measurements* 2016;89:44-51.
- Distinto S, Meleddu R, Yanez M, Cirilli R, Bianco G, Sanna ML, Arridu A, Cossu P, Cottiglia F, Faggi C, Ortuso F, Alcaro S, Maccioni E. Drug design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of selective monoaminoxidase B inhibitors based on 3-acetyl-2-dichlorophenyl-5-aryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole chemical scaffold. *European journal of medicinal chemistry* 2016;108:542-552.
- Domanico F, Forte G, Majorani C, Senofonte O, Petrucci F, Pezzi V, Alimonti A. Determination of mercury in hair: comparison between gold amalgamation-atomic absorption spectrometry and mass spectrometry. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2016;Epub 2016 Sep 29:<http://dx.doi.org>.
- Donà MG, Gheit T, Vescio MF, Latini A, Moretto D, Benevolo M, Cristaudo A, Tommasino M, Giuliani M. Incidence, clearance and duration of cutaneous beta and gamma human papillomavirus anal infection [letter]. *Journal of infection* 2016;73(4):380-383.
- Donà MG, Vescio MF, Latini A, Giglio A, Moretto D, Frasca M, Benevolo M, Rollo F, Colafigli M, Cristaudo A, Giuliani M. Anal human papillomavirus in HIV-uninfected men who have sex with men: incidence and clearance rates, duration of infection, and risk factors. *Clinical microbiology and infection* 2016;22(12):1004.e1-1004.e7.
- Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, Regional Maternal Mortality Working Group. Methods to estimate maternal mortality: a global perspective [editorial]. *Journal of epidemiology and community health* 2016;70(3):217-218.
- Donati S, Maraschini A, Lega I, Basevi V, Buoncristiano M. Do generic correction algorithms produce reliable estimates? [letter]. *Lancet* 2016;387(10030):1815-1816.
- Donati S, Maraschini A, Lega I, Buoncristiano M, D'Aloja P, Andreozzi S, Bucciarelli M, Pediconi M, Gruppo di lavoro mortalità materna ISS-Regioni. Convegno Sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 maggio 2016. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;16(7-8):11-15.
- D'Ovidio MC, Annesi-Maesano I, D'Amato G, Cecchi L. Climate change and occupational allergies: an overview on biological pollution, exposure and prevention. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):406-414.
- D'Ovidio MC, Grandi C, Marchetti E, Polichetti A, Iavicoli S. Climate change and occupational health. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):323-324.
- Dragone R, Ermilov L, Grasso G, maggioni S, Mantovani A, Frazzoli C. Antioxidant power as biochemical endpoint in bread for screening and early managing quality and toxicant-related safety anomalies in food production. *Food and chemical toxicology* 2016;94:31-38.
- Dreier J, Vollmer T, Hinse D, Heuser EJ, Pisani G. Implementation of NAT screening for West Nile virus and experience with seasonal testing in Germany. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2016;43(1):28-36.
- Drumo R, Pesciaroli M, Ruggeri J, Tarantino M, Chirullo B, Pistoia C, Petrucci P, Martinelli N, Moscati L, Manuali E, Pavone S, Picciolini M, Ammendola S, Gabai G, Battistoni A, Pezzotti G, Alborali GL, Napolioni V, Pasquali P, Magistrali CF. Salmonella enterica serovar Typhimurium exploits inflammation to modify swine intestinal microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2016;5:106.
- D'Ugo E, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Caciolli S, Puccinelli C, Giuseppetti R, Marcoaldi R, Romanelli C, Mancini L. Microbiological water quality in the medical device industry in Italy. *Microchemical journal* 2016;Epub 2016 Dec 18:<http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2016.12.012>.
- D'Ugo E, Marcheggiani S, Fioramonti I, Giuseppetti R, Spurio R, Helmi K, Guillebault D, Medlin LK, Simeonovski I, Boots B, Breitenbach U, Kofer L, Albay M, Mancini L. Detection of human enteric viruses in freshwater from European countries. *Food and environmental virology* 2016;8(3):206-214.
- Eichelberger MC, Couzens L, Gao Y, Levine M, Katz JM, Wagner R, Thompson CI, Höschler K, Laurie KL, Bai T, Engelhardt OG, Wood JM, ELLA study participants. Comparability of neuraminidase inhibition antibody titers measured by enzyme-linked lectin assay (ELLA) for the analysis of influenza vaccine immunogenicity. *Vaccine* 2016;34(4):458-465.

- Emanuele M, Esposito A, Camerini S, Antonucci F, Ferrara S, Seghezza S, Catelani T, Crescenzi M, Marotta R, Canale C, Matteoli M, Menna E, Chierigatti E. Exogenous alpha-synuclein alters pre- and post-synaptic activity by fragmenting lipid rafts. *EBioMedicine* 2016;7:191-204.
- Ensoli B, Cafaro A, Amicosante M, Andrieu J, Boyer JD, Garcia F, Gray GE, King MR, Rios A, Sandstrom E, Van Regenmortel MHV. Old and new concepts and strategies in HIV vaccinology. A report from a workshop held in Rome on 17 June 2016. *Journal of AIDS & clinical research* 2016;7:11.
- Ensoli B, Nchabeleng M, Ensoli F, Tripiciano A, Bellino S, Picconi O, Sgadari C, Longo O, Tavoschi L, Joffe D, Cafaro A, Francavilla V, Moretti S, Pavone Cossut MR, Collacchi B, Arancio A, Paniccia G, Casabianca A, Magnani M, Buttò S, Levendal E, Ndimande JV, Asia B, Pillay Y, Garaci E, Monini P, SMU-MeCRU study group. HIV-Tat immunization induces cross-clade neutralizing antibodies and CD4+ T-cell increases in antiretroviral-treated South African volunteers: a randomized phase II clinical trial. *Retrovirology* 2016;13(1):34.
- Errico G, Lucarelli C, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Ingrosso L, Pantosti A, Camilli R. Application of capsular sequence typing (CST) to serotype non-viable *Streptococcus pneumoniae* isolates from an old collection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2016;35(12):2025-2031.
- Errico MC, Kideok J, Sukumar S, Carè A. The widening sphere of influence of HOXB7 in solid tumors. *Cancer research* 2016;76(10):2857-2862.
- Escadafal C, Gaayeb L, Riccardo F, Pérez-Ramírez E, Picard M, Dente MG, Fernández-Pinero J, Manuguerra JC, Jiménez-Clavero MA, Declich S, Victoir K, Robert V. Risk of Zika virus transmission in the Euro-Mediterranean area and the added value of building preparedness to arboviral threats from a One Health perspective. *BMC public health* 2016;16(1):1219.
- Escobedo AA, Lalle M, Hrstnik NI, Rodríguez-Morales AJ, Castro-Sánchez E, Cimerman S, Almirall P, Jones J. Combination therapy in the management of giardiasis: what laboratory and clinical studies tell us, so far. *Acta tropica* 2016;162:196-205.
- Escuder-Vieco D, Garcia-Algar O, Joya X, Marchei E, Pichini S, Pacifici R, Pallás-Alonso CR. Breast milk and hair testing to detect illegal drugs, nicotine, and caffeine in donors to a human milk bank. *Journal of human lactation* 2016;32(3):542-545.
- Espinosa JC, Nonno R, Di Bari MA, Aguilar-Calvo P, Pirisinu L, Fernandez-Borges N, Vanni I, Vaccari G, Marín-Moreno A, Frassanito P, Lorenzo P, Agrimi U, Torres J. PrPC governs prion strain susceptibility in bank vole while others host factors modulate strain features. *Journal of virology* 2016;90(23):10660-10669.
- Esposito C, Pezzulo L, Napolitano F, Di Giuseppe G. Melanoma prevention in children: knowledge, attitudes and behaviors of pediatricians in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):570-575.
- European IVF-monitoring (EIM) Consortium, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka M, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyins C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction* 2016;31(8):1638-1652.
- Fabbrini M, Rigat F, Rinaudo CD, Passalacqua I, Khacheh S, Creti R, Baldassarri L, Carboni F, Anderloni G, Rosini R, Maione D, Grandi G, Telford JL, DEVANI Study Group, Margarit I. The protective value of maternal Group B *Streptococcus* antibodies: quantitative and functional analysis of naturally acquired responses to capsular polysaccharides and pilus proteins in European maternal sera. *Clinical infectious diseases* 2016;63(6):746-753.
- Fabiani M, Riccardo F, Di Napoli A, Gargiulo L, Declich S, Petrelli A. Differences in influenza vaccination coverage between adult immigrants and Italian citizens at risk for influenza-related complications: a cross-sectional study. *PLoS One* 2016;11(11):e0166517.
- Fais S, O'Discroll L, Borrás FE, Buzas E, Camussi G, Cappello F, et al, Logozzi M. Evidence-based clinical use of nanoscale extracellular vesicles in nanomedicine. *ACS nano* 2016;10(4):3886-3899.
- Fais S. A nonmainstream approach against cancer. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* 2016;31(6):882-889.
- Falcone R, Roberto M, D'Antonio C, Romiti A, Milano A, Onesti CE, Marchetti P, Fais S. High-doses of proton pump inhibitors in refractory gastro-intestinal cancer: a case series and the state of art. *Digestive and liver disease* 2016;48(12):1503-1505.
- Falsaperla R, Andreuccetti D, Contessa GM, Lopresto V, Pinto R, Polichetti AV, Tomaiuolo M, Zoppetti N. Campi magnetici statici negli ambienti di lavoro: problematiche legate al movimento e approcci alla valutazione dell'esposizione. *Bollettino AIRP* 2016;175(1-2):53-60.

- Fano V, Pace A, Mastromattei A, Villani V, Caprioli R, Saitto C, Cerimele M. Valutazione dei percorsi di cura e dei costi in una coorte di pazienti con tumore cerebrale residenti nella ex ASL Roma C. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(7-8):iii-iv.
- Fantauzzi A, Floridia M, Ceci F, Cacciatore F, Vullo V, Mezzaroma I. Usefulness of calcaneal quantitative ultrasound stiffness for the evaluation of bone health in HIV-I-infected subjects: comparison with dual X-ray absorptiometry. *HIV/AIDS research and palliative care* 2016;8:109-117.
- Faraponova O, Giacco E, Biandolino F, Prato E, Del Prete F, Valenti A, Sarcina S, Pasteris A, Montecavalli A, Comin S, Cesca C, Francese M, Cigar M, Piazza V, Falleni F, Lacchetti I. *Tigriopus fulvus*: the interlaboratory comparison of the acute toxicity test. *Ecotoxicology and environmental safety* 2016;124:309-314.
- Fassone G, Lo Reto F, Foggetti P, Santomassimo C, D'Onofrio MR, Ivaldi A, Liotti G, Trincia V, Picardi A. A content validity study of AIMIT (Assessing Interpersonal Motivation in Transcripts). *Clinical psychology and psychotherapy* 2016;23(4):319-328.
- Fateh-Moghadam P, Battisti L, Bertozzi N, Ferrante G, Minardi V, Quarchioni E, Masocco M, Gruppo tecnico PASSI. Mobilità attiva: grazie alla bici, in Italia nel 2014 risparmiati 1.867 morti e un milione e mezzo di tonnellate di CO<sub>2</sub>. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(2):146.
- Fattorini L, Mustazzolu A, Borroni E, Piccaro G, Giannoni F, Cirillo DM, Italian Multicentre Study on Resistance to antituberculosis drugs (SMIRA) Group. Tuberculosis in migrants from 106 countries to Italy, 2008-2014 [letter]. *European respiratory journal* 2016;47(4):1273-1276.
- Fauci AJ, Giovanardi CM. Simposio internazionale sulla ricerca in agopuntura. International Symposium on Research in Acupuncture Bologna, 3 ottobre 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(1):7-9.
- Fazio C, Castiglia P, Piana A, Neri A, Mura MS, Caruana G, Vacca P, Anselmo AP, Ciammaruconi A, Fortunato A, Palozzi A, Fillo S, Lista F, Stefanelli P. Pericarditis caused by hyperinvasive strain of *Neisseria meningitidis*, Sardinia, Italy, 2015 [letter]. *Emerging infectious diseases* 2016;21(6):1136-1137.
- Fazzo L, Carere M, Tisano F, Bruno C, Cernigliaro A, Cicero MR, Comba P, Contrino ML, De Santis M, Falleni F, Ingallinella V, Madeddu A, Marcello I, Regalbutto C, Sciacca GE, Soggiu ME, Zona A. Cancer incidence in Priolo, Sicily, Italy: a spatial approach for estimation of industrial air pollution impact. *Geospatial health* 2016;11:320.
- Fedele G, Carollo M, Palazzo R, Stefanelli P, Pandolfi E, Gesualdo F, Tozzi AE, Carsetti R, Villani A, Nicolai A, Midulla F, Ausiello CM, Pertussis Study Group. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. *Infection* 2016;Epub 2016 Sep 10:<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-016-0943-6>.
- Federici C, Lugini L, Marino ML, Carta F, Iessi E, Azzarito T, Supuran CT, Fais S. Lansoprazole and carbonic anhydrase IX inhibitors synergize against human melanoma cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* 2016;Epub 2016 May 3:<http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2016.1177525>.
- Felicetti F, De Feo A, Coscia C, Puglisi R, Pedini F, Pasquini L, Bellenghi M, Errico MC, Pagani E, Carè A. Exosome-mediated transfer of miR-222 is sufficient to increase tumor malignancy in melanoma. *Journal of translational medicine* 2016;14:56.
- Felicetti P, Trotta F, Santuccio C, Biasiotta A, Marchione P, Rizzo C, Zanoni G, Opri R, Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione. Definizioni di caso, finestre temporali e background di incidenza. *Medico e bambino* 2016;7:449-452.
- Felli N, Errico MC, Pedini F, Petrini M, Puglisi R, Bellenghi M, Boe A, Felicetti F, Mattia G, De Feo A, Bottero L, Tripodo C, Carè A. AP2a controls the dynamic balance between miR-126&126\* and miR-221&222 during melanoma progression. *Oncogene* 2016;35(23):3016-3026.
- Ferrante A, De Nuccio C, Pepponi R, Visentin S, Martire A, Bernardo A, Minghetti L, Popoli P. Stimulation of adenosine A2A receptor reduces intracellular cholesterol accumulation and rescues mitochondrial abnormalities in human neural cell models of Niemann-Pick C1. *Neuropharmacology* 2016;103:155-162.
- Ferrelli RM, Mattosovich D, El-Seweify M, Dowidar N. Continuous professional development and health sector governance in Egypt. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):565-569.
- Ferretti R, Zanitti L, Casulli A, Cirilli R. Green high-performance liquid chromatography enantioseparation of lansoprazole using a cellulose-based chiral stationary phase under ethanol-water mode. *Journal of separation science* 2016;39(8):1418-1424.
- Fiamgekos I, Cordeiro F, Robouch P, Vélez D, Devesa V, Raber G, Sloth JJ, Rasmussen RR, Llorente-Mirandes T, Lopez-Sanchez JF, Rubio R, Cubadda F, D'Amato M, Feldmann J, Raab A, Emteborg H, De la Calle Guntiñas

- MB. Accuracy of a method based on atomic absorption spectrometry to determine inorganic arsenic in food: outcome of the collaborative trial IMEP-41. *Food chemistry* 2016;213:169-179.
- Filannino P, Cavoski I, Thlien N, Vincentini O, De Angelis M, Silano M, Gobetti M, Di Cagno R. Lactic acid fermentation of Cactus Cladodes (*Opuntia ficus-indica* L.) generates flavonoid derivatives with antioxidant and anti-inflammatory properties. *PLoS One* 2016;11(3):e0152575.
- Filia A, Amendola A, Faccini M, Del Manso M, Senatore S, Bianchi S, Borrini BM, Ciampelli A, Tanzi E, Filippini MT, Piccirilli G, Lazzarotto T, Pascucci MG, Baggieri M, Magurano F. Outbreak of a new measles B3 variant in the Roma/Sinti population with transmission in the nosocomial setting, Italy, November 2015 to April 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(20):30235.
- Filia A, Faccini M, Amendola A, Magurano F, Authors of the original article. Authors' reply: Outbreak of a new measles B3 variant in the Roma/Sinti population with transmission in the nosocomial setting, Italy, November 2015 to April 2016 [letter]. *Eurosurveillance* 2016;21(27):30276.
- Fiorenzano A, Pascale E, D'Aniello C, Acampora D, Bassalerc C, Russo F, Andolfi G, Biffoni M, Francescangeli F, Zeuner A, Angelini C, Chazaud C, Patriarca EJ, Fico A, Minchiotti G. Cripto is essential to capture mouse epiblast stem cell and human embryonic stem cell pluripotency. *Nature communications* 2016;7:12589.
- Flex E, Niceta M, Cecchetti S, Thiffault I, Au MG, Capuano A, Piermarini E, Ivanova AA, Francis JW, Chillemi G, Chandramouli B, Carpentieri G, Haaxma CA, Ciolfi A, Pizzi S, Douglas GV, Levine K, Sferra A, Dentici ML, Pfundt RR, Le Pichon J, Farrow E, Baas F, Piemonte F, Dallapiccola B, Graham JM, Saunders CJ, Bertini E, Kahn RA, Koolen DA, Tartaglia M. Biallelic mutations in TBCD, encoding the tubulin folding cofactor D, perturb microtubule dynamics and cause early-onset encephalopathy. *American journal of human genetics* 2016;99(4):962-973.
- Floridia M, Liotta G, Andreotti M, Galluzzo CM, Amici R, Jere H, Sagno J, Marazzi MC, Buonomo E, Scarcella P, Mancinelli S, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Levels of bone markers in a population of infants exposed in utero and during breastfeeding to tenofovir within an Option B+ programme in Malawi. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71:3206-3211.
- Floridia M, Liotta G, Andreotti M, Galluzzo CM, Jere H, Sagno J, Mancinelli S, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Serum phosphate and creatinine levels in the first year of life in infants born to HIV-positive mothers receiving tenofovir-based combination regimens during pregnancy and prolonged breastfeeding in an option B+ programme in Malawi [letter]. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2016;73(5):e90-e91.
- Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, Dalzero S, Sansone M, Alberico S, Guerra B, Spinillo A, Chiadò Fiorio Tin M, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;Epub 2016 Jun 20:<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14183>.
- Floridia M, Pirillo MF, Degli Antoni AM, Molinari A, Tamburrini E, Pinnetti C, Guaraldi G, Nardini G, Masuelli G, Dalzero S, Cetin I, Sansone M, Amici R, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy outcomes and cytomegalovirus DNAemia in HIV-infected pregnant women with CMV [letter]. *Clinical microbiology and infection* 2016;22:818-820.
- Foiadelli T, Savasta S, Battistone A, Kota M, Passera C, Fiore S, Bino S, Amato C, Lozza A, Marseglia GL, Fiore L. Nucleotide variation in Sabin type 3 poliovirus from an Albanian infant with agammaglobulinemia and vaccine associated poliomyelitis. *BMC infectious diseases* 2016;6:277.
- Fois F, Culurgioni J, Cappai S, Mereu Piras P, Toma L, Rolesu S, Liciardi M. An overview on Sardinia's soft ticks (*Ixodida: Argasidae*). *Experimental and applied acarology* 2016;68(3):1-8.
- Footitt S, Palleschi S, Fazio E, Palomba R, Finch-Savage WE, Silvestroni L. Ultra-weak photon emission from the seed coat in response to temperature and humidity. A potential mechanism for environmental signal transduction in the soil seed bank. *Photochemistry and photobiology* 2016;92(5):678-687.
- Forte G, Chiarotto I, Giannicchi I, Loreto MA, Martinelli A, Micci R, Pepi F, Rossi S, Salvitti C, Stringaro A, Tortora L, Vecchio Cipriotti S, Feroci M. Characterization of naproxen-polymer conjugates for drug-delivery. *Journal of biomaterials science. Polymer edition* 2016;27(1):69-85.
- Fortini P, Ferretti C, Iorio E, Cagnin M, Garribba L, Pietraforte D, Falchi M, Pascucci B, Baccarini S, Morani F, Phadngam S, De Luca G, Isidoro C, Dogliotti E. The fine tuning of metabolism, autophagy and differentiation during *in vitro* myogenesis. *Cell death and disease* 2016;7:e2168.



- Fortini P, Iorio E, Dogliotti E, Isidoro C. Coordinated metabolic changes and modulation of autophagy during myogenesis. *Frontiers in physiology* 2016;7:237.
- Fountoulakis KN, Chatzikosta I, Pasiadis K, Zanis P, Kawohl W, Kerkhof AJFM, et al, Vichi M. Relationship of suicide rates with climate and economic variables in Europe during 2000–2012. *Annals of General Psychiatry* 2016;15:19.
- Fraccaro C, Tarantini G, Rosato S, Tellaroli P, D’Errigo P, Tamburino C, Onorati F, Ranucci M, Barbanti M, Grossi C, Santoro G, Santini F, Covello RD, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Early and midterm outcome of propensity-matched intermediate-risk patients aged  $\geq 80$  years with aortic stenosis undergoing surgical or transcatheter aortic valve replacement (from the Italian Multicenter OBSERVANT Study). *American journal of cardiology* 2016;117(9):1494-1501.
- Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood transfusion* 2016;14(2):175-184.
- Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group and neurodegenerative disorders: more than a casual association. *Blood transfusion* 2016;14(2):158-159.
- Franchini M, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood transfusion* 2016;14(5):413-418.
- Fraticegli F, Marchetti D, Polcini F, Mohn AA, Chiarelli F, Fulcheri M, Vitacolonna E. Technology-based intervention for healthy lifestyle promotion in Italian adolescents. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):123-127.
- Frazzoli C, Mantovani A, Esposito R. Sustainable food safety and toxicant zoonoses: new prevention challenges in global health governance. *Quaderni della Società italiana di medicina tropicale e salute globale* 2016;1:117-127.
- Fusco FM, Baragli F, Del Pin B, Spina R, Calamai I, Pecile P, Riccobono E, Nieddu F, Moriondo M, Miglietta A, Voller F, Fazio C, Stefanelli P, Di Pietro M. Clinical presentation and outcome of twenty cases of Invasive Meningococcal Disease due to Serogroup C Clonal complex 11 in the Florence province, Italy, 2015-2016 [letter]. *Journal of infection* 2016;Epub 2016 Dec 8:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.12.001>.
- Gabriele L, Buoncervello M, Ascione A, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):213-222.
- Gaddini L, Varano M, Matteucci A, Mallozzi C, Villa M, Pricci F, Malchiodi Albedi F. Müller glia activation by VEGF-antagonizing drugs: an *in vitro* study on rat primary retinal cultures. *Experimental eye research* 2016;145:158-163.
- Gainotti S, Turner C, Woods S, Kole A, McCormack P, Lochmüller H, Riess O, Straub V, Posada M, Taruscio D, Mascalzoni D. Improving the informed consent process in international collaborative rare disease research: effective consent for effective research. *European journal of human genetics* 2016;24:1248–1254.
- Galli MC. ATMPs for cancer immunotherapy: a regulatory overview. *Methods in molecular biology* 2016;1393:1-9.
- Gallinella B, Ferretti R, Zanitti L, Sestili I, Mosca A, Cirilli R. Comparison of reversed-phase enantioselective HPLC methods for determining the enantiomeric purity of (S)-omeprazole in the presence of its related substances. *Journal of pharmaceutical analysis* 2016;6:132-136.
- Gallo V, Vanacore N, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Brayne C, Pearce N, et al. Physical activity and risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a prospective cohort study. *European journal of epidemiology* 2016;31(3):255-266.
- Gallucci M, Mazzetto M, Spagnolo P, Aricò M, Bergamelli C, Oddo MG, Gallo G, Astolfo P, Di Giorgi E, Vanacore N. Mild Cognitive Impairment, from theory to practical intervention: “camminando e leggendo...ricordo” (Walking and reading...I remember), an action plan. The Treviso Dementia (TREDEM) Registry. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;42(2):240-248.
- Gallus S, Ascituro R, Muttarak R, Pacifici R, La Vecchia C, Lugo A. Which group of smokers is more vulnerable to the economic crisis? *Public health* 2016;134:34-38.
- Gallus S, Lugo A, Garattini S, Pacifici R, Mastrobattista L, marzo G, Paglia L. General practitioners and dentists: a call for action against tobacco. *Nicotine & tobacco research* 2016;18(12):2202-2208.
- Gallus S, Lugo A, Gorini G, Colombo P, Pacifici R, Fernández E. Voluntary home smoking ban: prevalence, trend and determinants in Italy. *European journal of public health* 2016;26(5):841–844.

- Gandolfo F, Brancaccio G, Donatiello S, Filippelli S, Perri G, Iannace E, D'Amario D, Testa G, D'Avenio G, Grigioni M, Amodeo A. Mechanically assisted total cavopulmonary connection with an axial flow pump: computational and *in vivo* study. *Artificial organs* 2016;40(1):43-49.
- Ganushkina LA, Patraman IV, Rezza G, Migliorini L, Litvinov SK, Sergiev VP. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the area of Sochi, Russia. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2016;16(1):58-60.
- Garcia P, Malorny B, Rodicio MR, Stephan R, Hächler H, Guerra B, Lucarelli C. Horizontal acquisition of a multidrug-resistance module (R-type ASSuT) is responsible for the monophasic phenotype in a widespread clone of *Salmonella* serovar 4,[5],12:i:-. *Frontiers in microbiology* 2016;7:680.
- Garofalo T, Matarrese P, Manganelli V, Marconi M, Tinari A, Gambardella L, Faggioni A, Misasi R, Sorice M, Malorni W. Evidence for the involvement of lipid rafts localized at the ER-mitochondria associated membranes in autophagosome formation. *Autophagy* 2016;12(6):917-935.
- Garzitto M, Picardi A, Fornasari L, Gigantesco A, Sala M, Fagnani C, Stazi MA, Ciappolino V, Fabbro F, Altamura C, Brambilla P. Normative data of the Magical Ideation Scale from childhood to adulthood in an Italian cohort. *Comprehensive psychiatry* 2016;69:78-87.
- Gatto MP, Cabella R, Gherardi M. Climate change: the potential impact on occupational exposure to pesticides. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):374-385.
- Gaudi S, Guffanti G, Fallon J, Macciardi F. Epigenetic mechanisms and associated brain circuits in the regulation of positive emotions: a role for transposable elements. *Journal of comparative neurology* 2016;524(15):2944-2954.
- Gaudiano MC, Borioni A, Antoniella E, Valvo L. Counterfeit adderall containing Aceclofenac from Internet pharmacies. *Journal of forensic sciences* 2016;61(4):1126-1130.
- Gennaro N, Pucciarelli S, Chiappetta A, Saugo M, Zorzi M, Mantoan D. Tasso di reintervento a 30 giorni dopo resezione primaria per cancro colorettales nelle unità operative complesse di chirurgia generale del Veneto (2005-13). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(6):i-iii.
- Gentili D, Barbaro A, Rebuffi C. Biblosan 2.0: un progetto per l'aggiornamento dei bibliotecari biomedici. *Biblioteche oggi* 2016;34(gen-feb):52-54.
- Gentili S, Mortali C, Mastrobattista L, Berretta P, Zaami S. Determination of different recreational drugs in sweat by headspace solid-phase microextraction gas chromatography mass spectrometry (HS-SPME GC/MS): application to drugged drivers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2016;129:282-287.
- Gentili S, Solimini R, Tittarelli R, Mannocchi G, Busardò FP. A study on the reliability of an on-site oral fluid drug test on in a recreational context. *Journal of analytical methods in chemistry* 2016;2016:article ID 1234581.
- Gerace E, Pasquali P, Falduto M, Mandanici F, Fiasconaro M, Vitale M, Di Marco Lo Presti V, Amato B. Stimulation of bovine whole blood samples cultured in media supplemented with recombinant IL-7 and IL-12 extends the lifespan of the IFN- $\gamma$  assay to detect *Mycobacterium bovis* infected cattle. *Journal of clinical microbiology* 2016;54(9):2315-2320.
- Germinario C, Caprioli A, Giordano M, Chironna M, Gallone MS, Tafuri S, Minelli F, Maugliani A, Michelacci V, Santangelo L, Mongelli O, Montagna C, Scavia G, Outbreak Investigation Team. Community-wide outbreak of haemolytic uraemic syndrome associated with Shiga toxin 2-producing *Escherichia coli* O26:H11 in southern Italy, summer 2013. *Eurosurveillance* 2016;21(38):30343.
- Gherardi G, Palmieri C, Marini E, Pompilio A, Crocetta V, Di Bonaventura G, Creti R, Facinelli B. Identification, antimicrobial resistance and molecular characterization of the human emerging pathogen *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Pasteurianus*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2016;86(4):329-335.
- Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, et al, Rosato S. Safety of preoperative use of Ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA cardiology* 2016;1(8):921-928.
- Giacometti F, Bonilauri P, Piva S, Scavia G, Amatiste S, Bianchi DM, Losio MN, Bilei S, Cascone G, Comin D, Daminelli P, Decastelli L, Merialdi G, Mioni R, Peli A, Petruzzelli A, Tonucci F, Liuzzo G, Serraino A. Paediatric HUS cases related to the consumption of raw milk sold by vending machines in Italy: quantitative risk assessment based on *Escherichia coli* O157 official controls over 7 years. *Zoonoses and public health* 2016;Epub 2016 Dec 19:<http://dx.doi.org/10.1111/zph.12331>.
- Giacomozzi C, Martelli F. Health software: a new CEI Guide for software management in medical environment. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):524-529.

- Giaime F, Onorati F, Sprovieri M, Quinci EM, Ferrara F, Carere M. La gestione dei sedimenti marini: verso un percorso univoco di valutazione della qualità nei nuovi disposti normativi. *Ingegneria ambientale* 2016;3(4):295-306.
- Giampaoli S, Vannucchi S. Obesità e diabete, un problema mondiale. Cosa dicono i dati. *Igiene e sanità pubblica* 2016;72(6):561-570.
- Gianfredi V, Villarini M, Lanari C, Nucci D, Moretti M, Gargano G, Borgo A, Villarini A. DianaWeb: esempio di ricerca partecipata attraverso Internet per lo studio dell'effetto dello stile di vita sulla prognosi del tumore al seno. Dati preliminari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(5):i-ii.
- Gigantesco A, D'Argenio P, Cofini V, Mancini C, Minardi V. Health-related quality of life in the aftermath of the L'Aquila earthquake in Italy. *Disaster medicine and public health preparedness* 2016;10(1):11-15.
- Giorgio E, Ciolfi A, Biamino E, Caputo V, Di Gregorio E, Belligni EF, Calcia A, Gaidolfi E, Bruselles A, Mancini C, Cavaliere S, Molinatto C, Cirillo Silengo M, Ferrero GB, Tartaglia M, Brusco A. Whole exome sequencing is necessary to clarify ID/DD cases with de novo copy number variants of uncertain significance: two proof-of-concept examples. *American journal of medical genetics. Part A* 2016;170(7):1772-1779.
- Gios L, Mirandola M, Toskin I, Marcus U, Dudareva-Vizule S, Sheriff N, Breveglieri M, Furegato M, Folch C, Ferrer L, Montoliu A, Nostlinger C, Vanden Berghe W, Kuhlmann-Berenzon S, Velicko I, Dias S, Suligoi B, Regine V, Stanekova D, Rosinska M, Caplinskas S, Klavs I, Alexiev I, Rafila A. Bio-behavioural HIV and STI surveillance among men who have sex with men in Europe: the Sialon II protocols. *BMC public health* 2016;16(1):212.
- Girardi E, d'Arminio Monforte A, Camoni L, Pezzotti P, Guaraldi G, Ammassari A, Antinori A, Bonora S, Mussini C, Cingolani A, Corbelli GM, Adami S, Degli Esposti L, Andretta M. Curare la malattia da HIV: ritorno al paziente?. *Recenti progressi in medicina* 2016;107(10):525-550.
- Giufrè M, Monaco M, Accogli M, Pantosti A, Cerquetti M, PAMURSA Study Group. Emergence of colistin resistance mcr-1 determinant in commensal *Escherichia coli* from long-term-care facilities in Italy [letter]. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(8):2329-2331.
- Giuliani A, Cimini S, Di Paola L, De Gara L. GH32 family activity: a topological approach through protein contact networks. *Plant molecular biology* 2016;92(4-5):401-410.
- Giuliani A, Di Paola L. Protein as networks: will contact maps hold the promise to represent the 'structural-formula' of protein molecules? [editorial]. *Current protein & peptide science* 2016;17(1):3.
- Giuliani A, Kohestani H. Organization principles of biological networks: an explorative study. *Biosystems* 2016;141:31-39.
- Giuliani A, Livi L, Rizzi A, Maiorino E. Analysis of heat kernel highlights the strongly modular and heat-preserving structure of proteins. *Physica A: Statistical mechanics and its applications* 2016;441:199-214.
- Giuliani A, Maiorino E, Rizzi A, Sadeghian A. A generative model for protein contact networks. *Journal of biomolecular structure and dynamics* 2016;34(7):1441-1454.
- Giuliani A, Tsuchiya M, Hashimoto M. Self-organizing global gene expression regulated through criticality: mechanism of the cell-fate change. *PLoS One* 2016;11(12):e0167912.
- Giuliani A, Valerio MC, Panebianco V. 3T multiparametric MRI of the prostate: does intraVoxel incoherent motion diffusion imaging have a role in the detection and stratification of prostate cancer in the peripheral zone? *European journal of radiology* 2016;85(4):790-794.
- Giuliani A. Complessità organizzata: perché lo studio delle reti di interazione ci costringe a ripensare la biologia da cima a fondo. *Rivista di Filosofia neoscolastica* 2016;2:305-319.
- Giuliani M, Vescio MF, Donà MG, Latini A, Frasca M, Colafigli M, Farinella M, Rezza G, Cristaudo A. Perceptions of Human Papillomavirus (HPV) infection and acceptability of HPV vaccine among men attending a sexual health clinic differ according to sexual orientation. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(6):1542-1550.
- Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P, Amici R, Jere H, Sagno J, Di Gregorio M, Marazzi MC, Vella S, Palombi L. Retention, transfer out and loss to follow-up two years after delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *International journal of STD and AIDS* 2016;27(6):462-468.
- Giusti A, Spila Alegiani S, Ciofi Degli Atti M, Colaceci S, Raschetti R, Arace P, Spiazzi R, Raponi M, APACHE Study Group. Surgical antibiotic prophylaxis in children: a mixed method study on healthcare professionals attitudes. *BMC pediatrics* 2016;16(1):203.

- Gola M, Francalanza PC, Galloni G, Pagella B, Capolongo S. Architectures for paediatric palliative care: how to improve quality of life and environmental well-being. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):48-55.
- Gómez-Morales MA, Selmi M, Ludovisi A, Amati M, Fiorentino E, Breviglieri L, Poglayan G, Pozio E. Hunting dogs as sentinel animals for monitoring infections with *Trichinella* spp. in wildlife. *International journal for parasitology* 2016;9:154.
- Gomila I, López-Corominas V, Pellegrini M, Quesada L, Miravet E, Pichini S, Barceló B. Alimemazine poisoning as evidence of Munchausen syndrome by proxy: a pediatric case report. *Forensic science international* 2016;266:18-22.
- Gradella Villalva D, Diociaiuti M, Giansanti L, Petaccia M, Besker N, Mancini G. Molecular packing in Langmuir monolayers composed of a phosphatidylcholine and a pyrene lipid. *Journal of physical chemistry B* 2016;120(6):1126-1133.
- Grande G, Cucumo V, Cova I, Ghiretti R, maggiore L, Lacorte E, Galimberti D, Scarpini E, Clerici F, Pomati S, Vanacore N, Mariani C. Reversible mild cognitive impairment: the role of comorbidities at baseline evaluation. *Journal of Alzheimer's disease* 2016;51(1):57-67.
- Grandesso S, Arena F, Esemè FE, Panese S, Henrici De Angelis L, Spigaglia P, Barbanti F, Rossolini GM. *Clostridium difficile* ribotype 033 colitis in a patient following broad-spectrum antibiotic treatment for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection, Italy. *New microbiologica* 2016;39:3.
- Grandi C, Borra M, Militello A, Polichetti A. Impact of climate change on occupational exposure to solar radiation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):343-356.
- Grasso E, Trerotola M, Filippetti M, Bertani T, Storani D. Diamo il meglio di noi: la Campagna nazionale su donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(11-12):7-9.
- Gray GE, Laher F, Lazarus E, Ensoli B, Corey L. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. *Current opinion in virology* 2016;17:104-109.
- Greer B, McNamee SE, Boots B, Cimarelli L, Guillebault D, Helmi K, Marcheggiani S, Panaiotov S, Breitenbach U, Akçaalan R, Medlin LK, Kittler K, Elliott CT, Campbell K. A validated UPLC-MS/MS method for the surveillance of ten aquatic biotoxins in European brackish and freshwater systems. *Harmful algae* 2016;55:31-40.
- Grell K, Frederiksen K, Schüz J, Cardis E, Armstrong BK, Siemiatycki J, Krewski DR, McBride ML, Johansen C, Auvinen A, Hours M, Blettner M, Sadetzki S, Lagorio S, Yamaguchi N, Woodward A, Tynes T, Feychting M, Fleming SJ, Swerdlow AJ, Andersen PK. The intracranial distribution of gliomas in relation to exposure from mobile phones: analyses from the INTERPHONE study. *American journal of epidemiology* 2016;184(11):818-828.
- Guadagni V, Cerri C, Piano I, Novelli E, Gargini C, Fiorentini C, Caleo M, Strettoi E. The bacterial toxin CNF1 as a tool to induce retinal degeneration reminiscent of retinitis pigmentosa. *Scientific reports* 2016;6:35919.
- Guarda L, Mazzi C, Asteria CR, Ricci P. Valutazione del beneficio dello screening sulla qualità della vita dei malati di tumore del colon-retto (incidenti 2005-10) in provincia di Mantova, con l'utilizzo dei dati da registro tumori e flussi informativi correnti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(09):iii-iv.
- Guerra R, Velati C, Liumbruno GM, Grazzini G. Patient blood management in Italy [editorial]. *Blood transfusion* 2016;14(1):1-2.
- Guffanti G, Gaudi S, Klengel T, Fallon JH, Mangalam H, Madduri R, Rodriguez A, De Crescenzo P, Glovienka E, Sobell J, Klengel C, Pato M, Ressler KJ, Pato C, Macciardi F. LINE1 insertions as a genomic risk factor for schizofrenia: preliminary evidence from an affected family. *American journal of medical genetics. Part B, neuropsychiatric genetics* 2016;171(4):534-545.
- Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, Giampaoli S, maggioni AP, Averna M, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICIGISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *Giornale italiano di cardiologia* 2016;17(6 Suppl 1):3S-57S.
- Harari R, Harari Freire F, Forastiere F. Environmental nickel exposure from oil refinery emissions: a case study in Ecuador. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):495-499.
- Harari R, Piñeiros J, Ayabaca M, Harari Freire F. Climate change and agricultural workers' health in Ecuador: occupational exposure to UV radiation and hot environments. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):368-373.

- Hassan ZI, Mero WMS, Casulli A, Interisano M, Boufana B. Epidemiological study of cystic Echinococcosis in sheep, cattle and goats in Erbil province. *Science journal of University of Zakho* 2016;4(1):
- Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Research integrity and peer review* 2016;1:2.
- Hengel SR, Malacaria E, Folly da Silva Constantino L, Bain FE, Diaz A, Koch BG, Yu L, Wu M, Pichierrri P, Spies MA, Spies M. Small-molecule inhibitors identify the RAD52-ssDNA interaction as critical for recovery from replication stress and for survival of BRCA2 deficient cells. *eLife* 2016;5:e14740.
- Homberg JR, Kyzar EJ, Nguyen M, Norton WH, Pittman J, Poudel MK, Gaikwad S, Nakamura S, Koshiba M, Yamanouchi H, Scattoni ML, Ullmann JFP, Diamond DM, Kaluyeva AA, Parker MO, Klimenko VM, Apryatin SA, Brown RE, Song C, Gainetdinov RR, Gottesman II, Kalueff AV. Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neurobehavioral models. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016;65:292-312.
- Homberg JR, Kyzar EJ, Scattoni ML, Norton WH, Pittman J, Gaikwad S, Nguyen M, Poudel MK, Ullmann JFP, Diamond DM, Kaluyeva AA, Parker MO, Brown RE, Song C, Gainetdinov RR, Gottesman II, Kalueff AV. Genetic and environmental modulation of neurodevelopmental disorders: translational insights from labs to beds. *Brain research bulletin* 2016;125:79-91.
- Homberg JR, Kyzar EJ, Stewart AM, Nguyen M, Poudel MK, Warnick JE, et al, Scattoni ML. Improving treatment of neurodevelopmental disorders: recommendations based on preclinical studies. *Expert opinion on drug discovery* 2016;11(1):11-25.
- Hoxha A, Kärki T, Giambi C, Montaña-Remacha MdC, Sisto A, Bella A, D'Ancona F, Study Working Group. Attributable mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012-2013. *Journal of hospital infection* 2016;92(1):61-66.
- Iacobino A, Piccaro G, Giannoni F, Mustazzolu A, Fattorini L. Activity of drugs against dormant Mycobacterium tuberculosis. *International journal of mycobacteriology* 2016;5(Suppl 1):S94-S95.
- Iacobino A, Piccaro G, Giannoni F, Mustazzolu A, Fattorini L. Mycobacterium tuberculosis is selectively killed by rifampin and rifapentine in hypoxia at neutral pH. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2016;Epub 2016 Dec 19:<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02296-16>.
- Iaconelli M, Divizia M, Della Libera S, Di Bonito P, La Rosa G. Frequent detection and genetic diversity of human Bocavirus in urban sewage samples. *Food and environmental virology* 2016;Epub 2016 Jun 16:<http://dx.doi.org/10.1007/s12560-016-9251-7>.
- Iaconelli M, Muscillo M, Della Libera S, Fratini M, Meucci L, De Ceglia M, Giacosa D, La Rosa G. One-year surveillance of human enteric viruses in raw and treated wastewaters, downstream river waters and drinking waters. *Food and environmental virology* 2016;Epub 2016 Sep 28:<http://dx.doi.org/10.1007/s12560-016-9263-3>.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Genetic variability of VP7, VP4, VP6 and NSP4 genes of common human G1P[8] rotavirus strains circulating in Italy between 2010 and 2014. *Virus research* 2016;220:117-128.
- Imbriani P, Marfia GA, Marciangi MG, Poggi A, Pocchiari M, Puoti G, Caltagirone C, Pisani A. Heidenhain variant in two patients with inherited V210I Creutzfeldt-Jakob disease. *International journal of neuroscience* 2016;126(4):381-383.
- Imperi M, Pittiglio V, D'Avenio G, Gherardi G, Ciammaruconi A, Lista F, Pourcel C, Baldassarri L, Creti R. A new genotyping scheme based on MLVA for inter-laboratory surveillance of Streptococcus pyogenes. *Journal of microbiological methods* 2016;127:176-181.
- Ingelido AM, Abate V, Abballe A, Albano FL, Battista T, Carraro V, Conversano M, Corvetto R, De Luca S, Franchini S, Fulgenzi AR, Giambanco L, Iacovella N, Iamiceli AL, Maiorana A, Maneschi F, Marra V, Pirola F, Porpora MG, Procopio E, Suma N, Valentini S, Valsenti L, Vecchiè V, De Felip E. Concentrations of polychlorodibenzodioxins, polychlorodibenzofurans, and polychlorobiphenyls in women of reproductive age in Italy: a human biomonitoring study. *International journal of hygiene and environmental health* 2016;2016 Nov 24:
- Iona E, Pardini M, Mustazzolu A, Piccaro G, Nisini R, Fattorini L, Giannoni F. Mycobacterium tuberculosis gene expression at different stages of hypoxia-induced dormancy and upon resuscitation. *Journal of microbiology* 2016;54(8):1-8.
- Iorio E, Caramujo MJ, Cecchetti S, Spadaro F, Carpinelli G, Canese R, Podo F. Key players in choline metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer. *Frontiers in oncology* 2016;6:205.

- Isufi A, Plotino G, Grande NM, Ioppolo P, Testarelli L, Bedini R, Al-Sudani D, Gambarini G. Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with a bulkfill flowable material and a resin composite. *Annali di stomatologia* 2016;7(1-2):4-10.
- Jacobsson S, Golparian D, Cole MJ, Spiteri G, Martin I, Bergheim T, Borrego MJ, Crowley B, Crucitti T, Van Dam AP, Hoffmann S, Jeverica S, Kohl P, Mlynarczyk-Bonikowska B, Pakarna G, Stary A, Stefanelli P, Pavlik P, Tzelepi E, Abad R, Harris SR, Unemo M. WGS analysis and molecular resistance mechanisms of azithromycin-resistant (MIC<sup>2</sup>mg/L) *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe from 2009 to 2014. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(11):3109-3116.
- Jelenkovic A, Hur Y, Sund R, Yokoyama Y, Siribaddana SH, Hotopf M, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. Genetic and environmental influences on adult human height across birth cohorts from 1886 to 1994. *eLife* 2016;5:e20320.
- Jelenkovic A, Sund R, Hur Y, Yokoyama Y, Hjelmborg JVB, Möller S, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. *Scientific reports* 2016;6:28496.
- Jensen MT, Pereira M, Araújo C, Malmivaara A, Ferrieres J, Degano IR, Kirchberger I, Farmakis D, Garel P, Torre M, Marrugat J, Azevedo A. Heart rate at admission is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: results from 58 European hospitals: the European hospital benchmarking by outcomes in acute coronary syndrome processes study. *European heart journal* 2016;Epub 2016 Sep 30:<http://dx.doi.org/10.1177/2048872616672077>.
- Joya X, Marchei E, Salat-Batle J, Garcia-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, Pichini S. Drugs of abuse in maternal hair and paired neonatal meconium: an objective assessment of foetal exposure to gestational consumption. *Drug testing and analysis* 2016;8(8):864-868.
- Joya X, Marchei E, Salat-Batle J, Garcia-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, Pichini S. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucuronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2016;54(3):427-435.
- Joya X, Mazarico E, Ramis J, Pacifici R, Salat-Batlle J, Mortali C, Garcia-Algar O, Pichini S. Segmental hair analysis to assess effectiveness of single-session motivational intervention to stop ethanol use during pregnancy. *Drug and alcohol dependence* 2016;158:45-51.
- Kararigas G, Seeland U, Barcena de Arellano ML, Dworatzek E, Regitz-Zagrosek V. Why the study of the effects of biological sex is important. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):149-150.
- Kase R, Perceval O, Dulio V, Carere M. New developments in oestrogen and Endocrine Disrupting Compound (EDC) monitoring: towards regulatory options for water quality management. *Norman bulletin* 2016;(5):12-14.
- Khatri ML, Di Muccio T, Fiorentino E, Gramiccia M. Ongoing outbreak of cutaneous leishmaniasis in North Western Yemen: Clinicoepidemiologic, geographic and taxonomic study. *International journal of dermatology* 2016;Epub 2016 Jul 15:<http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13310>.
- Kirjusina M, Bakasejevs E, Pezzotti P, Pozio E. *Trichinella britovi* biomass in naturally infected pine martens (*Martes martes*) of Latvia. *Veterinary parasitology* 2016;Epub 2016 May 9:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.05.008>.
- Kisling E, Nunes B, Robertson C, Valenciano M, Reuss A, Larrauri A, Cohen JM, Oroszi B, Rizzo C, Machado A, Pitigoi D, Domegan L, Paradowska-Stankiewicz I, Buchholz U, Gherasim AM, Daviaud I, Horváth JK, Bella A, Lupulescu E, O'Donnell J, Korczynska MR, Moren A, I-MOVE case-control studies team. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Eurosurveillance* 2016;21(16):30201.
- Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo-Arozena A, et al, Coccia EM, Condello M, Giammarioli AM, Malorni W, Matarrese P, Meschini S, Migliaccio AR, Ortona E, Pierdominici M. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 2016;12(1):1-122.
- Kodra Y, Kondili LA, Ferraroni A, Serra MA, Caretto F, Ricci MA, Taruscio D. Parent training education program: a pilot study, involving families of children with Prader-Willi syndrome. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):428-433.
- Kostalova T, Lestinova T, Maia C, Sumova P, Vlkova M, Willen L, Polanska N, Fiorentino E, Scalone A, Oliva G, Veronesi F, Cristóvão JM, Courtenay O, Campino L, Gradoni L, Gramiccia M, Volf P. The recombinant protein

- rSP03B is a valid antigen for screening dog exposure to *Phlebotomus perniciosus* across foci of canine leishmaniasis. *Medical and veterinary entomology* 2016;Epub 2016 Oct 8:<http://dx.doi.org/10.1111/mve.12192>.
- Kyriakou C, Marchei E, Scaravelli G, García-Algar O, Supervía A, Graziano S. Identification and quantification of psychoactive drugs in whole blood using dried blood spot (DBS) by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2016;128:53-60.
- La Rocca C. Progetto LIFE PERSUADED studio di biomonitoraggio di ftalati e bisfenolo A in coppie italiane madre-bambino: associazione tra esposizione e patologie in età giovanile. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(3):3-7.
- La Rosa G, Della Libera S, Brambilla M, Bisaglia C, Pisani G, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Iaconelli M. Hepatitis E virus (genotype 3) in slurry samples from swine farming activities in Italy. *Food and environmental virology* 2016;Epub 2016 Nov 16:<http://dx.doi.org/10.1007/s12560-016-9270-4>.
- La Rosa G, Della Libera S, Iaconelli M, Donia D, Cenko F, Xhelilaj G, Cozza P, Divizia M. Human bocavirus in children with acute gastroenteritis in Albania. *Journal of medical virology* 2016;88(5):906-910.
- Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N. Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: a systematic reviews. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016;66:61-79.
- Lanciotti A, Brignone MS, Visentin S, De Nuccio C, Catacuzzeno L, Mallozzi C, Petrini S, Caramia M, Veroni C, Minnone G, Bernardo A, Franciolini F, Pessia M, Bertini E, Petrucci TC, Ambrosini E. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts protein-1 regulates epidermal growth factor receptor signaling in astrocytes. *Human molecular genetics* 2016;25(8):1543-1558.
- Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Castaldo P, Belardelli F, Cox MC, Santini SM. NK cell activation in the antitumor response induced by IFN- $\alpha$  dendritic cells loaded with apoptotic cells from follicular lymphoma patients. *Journal of immunology* 2016;197(3):795-806.
- Lauria L, Pizzi E, Nardone P, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Galeone D, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE. La percezione delle mamme sullo stato ponderale e sugli stili di vita dei propri bambini. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(1):74.
- Lauria L, Pizzi E, Nardone P, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Galeone D, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE. OKkio alla SALUTE 2014: le ore di sonno dei bambini di 8-9 anni in Italia. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(2):145.
- Lauria L, Spinelli A, Grandolfo M. Prevalence of breastfeeding in Italy: a population based follow-up study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):457-461.
- Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, del Amo Valero J, Gatell JM, Baptista-Leite R, Mendão L, Porter K, Vella S, Rockstroh JK. Beyond viral suppression of HIV the new quality of life frontier. *BMC medicine* 2016;14(1):94.
- Lecca R, Regazzoni LG, Mustazza C, Incarnato G, Porrà R, Panusa A. Screening of preservatives by HPLC-PDA-ESI/MS: a focus on both allowed and recently forbidden compounds in the ew EU cosmetics regulation. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2016;125:260-269.
- Lersen J, Stegger M, Andersen PS, Petersen A, Larsen AR, Westh H, et al, Pantosti A, Monaco M. Evidence for human adaptation and foodborne transmission of livestock-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Clinical infectious diseases* 2016;63(10):1349-1352.
- Leuzzi G, Marabitti V, Pichierrì P, Franchitto A. WRNIP1 protects stalled forks from degradation and promotes fork restart after replication stress. *EMBO journal* 2016;35(13):1437-1451.
- Levi Setti PE, Borini A, Patrizio P, Bolli S, Vigiliano V, De Luca R, Scaravelli G. ART result with frozen oocytes: data from the Italian ART registry (2005-2013). *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016;33(1):123-128.
- Lieshout-Krikke RW, Domanovic D, de Kort W, Mayr W, Liembruno GM, Pupella S, Kurz J, Knutson F, MacLennan S, Folléa G. Selection strategies for newly registered blood donors in European countries. *Blood transfusion* 2016;Epub 2016 Sep 27:2016 Sep 27:<http://dx.doi.org/10.2450/2016.0107-16>.
- Liotta G, Florida M, Andreotti M, Jere H, Sagno J, Marazzi MC, Buonomo E, Scarcella P, Mancinelli S, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Growth indices in breastfed infants pre and postnatally exposed to tenofovir compared to tenofovir-unexposed infants. *AIDS* 2016;30(3):525-527.

- Liumbruno GM, Vaglio S, Biancofiore G, Marano G, Mengoli C, Franchini M. Transfusion thresholds and beyond. *Blood transfusion* 2016;14(2):123-125.
- Livi L, Giuliani A, Rizzi A. Toward a multilevel representation of protein molecules: comparative approaches to the aggregation/folding propensity problem. *Information sciences* 2016;326:134–145.
- Livi L, Maiorino E, Pinna A, Sadeghian A, Rizzi A, Giuliani A. Analysis of heat kernel highlights the strongly modular and heat-preserving structure of proteins. *Physica A: Statistical mechanics and its applications* 2016;441:199–214.
- Lollobrigida M, Lamazza L, Capuano C, Formisano G, Serra E, Laurito D, Romanelli M, Molinari A, De Biase A. Physical profile and impact of a calcium-incorporated implant surface on preosteoblastic cell morphological and differentiation parameters: a comparative analysis. *Clinical implant dentistry and related research* 2016;31(1):223-231.
- Longo E, Angelini P, Fondi G, Gaudi S, Cedri S, Crenca A, Cremonesi P, Pitidis A, Gruppo di lavoro del Progetto REVAMP. Convegno Abuso e maltrattamento dell'infanzia e violenza su minore: metodi di riconoscimento, presa in carico e supporto. Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 giugno 2016. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(9):11-14.
- Longo G, Ioannidu CA, Scotto d'Abusco AM, Superti F, Misiano C, Zanoni R, Politi L, Mazzola L, Iosi F, Mura F, Scandurra R. Improving osteoblast response *in vitro* by a nanostructured thin film with titanium carbide and titanium oxides clustered around graphitic carbon. *PLoS One* 2016;11(3):e0152566.
- Longo V, Rebullia P, Pupella S, Zolla L, Rinalducci S. Proteomic characterization of platelet gel releasate from adult peripheral and cord blood. *Proteomics clinical applications* 2016;10(8):870-882.
- Lucarelli C, Dionisi AM, Trezzi L, Farina C, Passera M, Kärki T, D'Ancona F, Luzzi I. Molecular and epidemiological analysis of a *Campylobacter jejuni* outbreak in northern Italy in November 2013. *Foodborne pathogens and disease* 2016;13(9):490-494.
- Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, La Rosa G, Pisani G, Dell'Orso L, Ragone K, Tomei C, Ciccaglione AR. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Eurosurveillance* 2016;21(30):30299.
- Lucarelli M, Visalberghi E, Adriani W, Addessi E, Pierandrei S, Manciooco A, Zoratto F, Tamellini A, Vitale A, Laviola G, Alfaro JL, Pascale E. Polymorphism of the 3'-UTR of the dopamine transporter gene (DAT) in new world monkeys. *Primates* 2016;Epub 2016 Aug 8:<http://dx.doi.org/10.1007/s10329-016-0560-0>.
- Lugini L, Sciamanna I, Federici C, Iessi E, Spugnini EP, Fais S. Antitumor effect of the inhibitors of two new oncotargets: proton pumps and reverse transcriptase. *Oncotarget* 2016;Epub 2016 Dec 3:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.13792>.
- Lugini L, Valtieri M, Federici C, Cecchetti S, Meschini S, Condello M, Signore M, Fais S. Exosomes from human colorectal cancer induce a tumour-like behavior in colonic mesenchymal stromal cells. *Oncotarget* 2016;7(31):50086-50098.
- Luoni A, Massart R, Nieratschker V, Nemoda Z, Blasi G, Gilles M, Witt SH, Suderman MJ, Suomi SJ, Porcelli A, Rizzo G, Fazio L, Torretta S, Rampino A, Berry A, Gass P, Cirulli F, Rietschel M, Bertolino A, Deuschle M, Szyf M, Riva MA. Ankyrin-3 as a molecular marker of early life stress and vulnerability to psychiatric disorders. *Translational psychiatry* 2016;6(11):e943.
- Lussiana C, Floridia M, Martinho do Rosário J, Fortes F, Allan R. Impact of introducing subsidized combination treatment with artemether-lumefantrine on sales of anti-malarial monotherapies: a survey of private sector pharmacies in Huambo, Angola. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2016;110(10):588-596.
- Luyten W, Antal P, Braeckman BP, Bundy J, Cirulli F, Fang-Yen C, Fuellen G, Leroi A, Qingfei L, Martorell P, Metspalu A, Perola M, Ristow M, Saul N, Schoofs L, Siems K, Temmerman L, Smets T, Wolk A, Rattan SIS. Ageing with elegans: a research proposal to map healthspan pathways. *Biogerontology* 2016;17(4):771-782.
- Lygidakis C, Wallace P, Tersar C, Marcatto F, Ferrante D, Della Vedova R, Scafuri F, Scafato E, Struzzo P. Download your doctor: use of digitally mediated personal physician presence to enhance patient engagement with a health-promoting internet application. *Journal of medical Internet research* 2016;5(1):e36.
- Lyn-Marie B, Coetzer TL, Mancama D, Leroy D, Alano P. Discovering new transmission-blocking anti-malarial compounds: challenges and opportunities. *Trends in parasitology* 2016;32(9):669-681.



- Madeddu G, Fiore V, Mancini F, Caddeo A, Ciervo A, Babudieri S, Masala G, Bagella P, Nunnari G, Rezza G, Mura MS. Mediterranean spotted fever-like illness in Sardinia, Italy: a clinical and microbiological study. *Infection* 2016;44:733-738.
- Magnani C, Ranucci A, Badaloni C, Cesaroni G, Ferrante D, Miligi L, Mattioli S, Rondelli R, Bisanti L, Zambon P, Cannizzaro S, Michelozzi P, Cocco P, Celentano E, Assennato G, Merlo DF, Mosciatti P, Minelli L, Cuttini M, Torregrossa MV, Lagorio S, Haupt R, Forastiere F, SETIL Working Group. Road traffic pollution and childhood leukemia: a nationwide case-control study in Italy. *Archives of medical research* 2016;47(8):694-705.
- Magurano F, Baggieri M, Bordi L, Lalle E, Chironna M, Lazzarotto T, Amendola A, Baldanti F, Ansaldo F, Filia A, Declich S, Iannazzo S, Pompa MG, Bucci P, Marchi A, Nicoletti L. Measles in Italy: co-circulation of B3 variants during 2014. *Journal of medical virology* 2016;88(6):1081-1085.
- Magurano F, Baggieri M, Bordi L, Lalle E, Chironna M, Lazzarotto T, Amendola A, Baldanti F, Ansaldo F, Filia A, Declich S, Iannazzo S, Pompa MG, Bucci P, Marchi A, Nicoletti L. Measles in Italy: co-circulation of B3 variants during 2014. *Journal of medical virology* 2016;88(6):1081-1085.
- Mammone A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, Suligoi B, Girardi E. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data. *AIDS* 2016;30(7):1131-1136.
- Mancinelli R, Ferranti C, Famele M, Palleschi L, Abenavoli C, Leoni C, Draisci R. Sex differences in alcohol use disorders: the role of steroid hormones. *General internal medicine and clinical innovations* 2016;1(6):1-6.
- Mancinelli S, Galluzzo CM, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagno J, Amici R, Pirillo MF, Scarcella P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Virological response and drug resistance 1 and 2 years post-partum in HIV-infected women initiated on life-long antiretroviral therapy in Malawi. *AIDS research and human retroviruses* 2016;32(8):737-742.
- Mancini F, Adamo F, Creti R, Monaco M, Alfarone G, Pantosti A, Ciervo A. A fatal case of streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus suis* carrying tet (40) and tet (O/W/32/O), Italy. *Journal of infection and chemotherapy* 2016;22(11):774-776.
- Mancini FR, Busani L, Tait S, La Rocca C. The relevance of the food production chain with regard to the population exposure to chemical substances and its role in contaminated sites. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):505-510.
- Mancini L, Marcheggiani S, Grasso C, Romanelli C, Mistretta A, Marranzano M. La ricrescita batterica nelle acque condottate: uno studio pilota. *Igiene e sanità pubblica* 2016;72(6):547-554.
- Manfredi F, Di Bonito P, Ridolfi B, Anticoli S, Arenaccio C, Chiozzini C, Baz Morelli A, Federico M. The CD8+ T cell-mediated immunity induced by HPV-E6 up loaded in engineered exosomes is improved by ISCOMATRIX TM adjuvant. *Vaccines* 2016;4(4):E42.
- Manganelli M, Stefanelli M, Vichi S, Andreani P, Nascetti G, Scialanca F, Scardala S, Testai E, Funari E. Cyanobacteria biennial dynamic in a volcanic lake in Central Italy: regional variations and strategies for monitoring activities. *Toxicon* 2016;115:28-40.
- Manganelli M. Blooms of toxic microorganisms in aquatic environments: marine microalgae and freshwater cyanobacteria. A brief review with a particular focus on the Italian situation. *Rendiconti lincei. Scienze fisiche e naturali* 2016;27(1):135-143.
- Mangino G, Chiantore MV, Iuliano M, Fiorucci G, Romeo G. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine & growth factor reviews* 2016;30:103-111.
- Mantecchini L, Paganelli F, Morabito V, Ricci A, Peritore D, Trapani S, Montemurro A, Rizzo A, Del Sordo E, Gaeta A, Rizzato L, Nanni Costa A. Transportation of organs by air: safety, quality and sustainability criteria. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):304-308.
- Mantecchini L, Paganelli F, Morabito V, Ricci A, Peritore D, Trapani S, Olivetti A, Stabile D, Montemurro A, Rizzo A, Del Sordo E, Gaeta A, Rizzato L, Nanni Costa A. Il trasporto degli organi: criteri di sicurezza, qualità e sostenibilità. *Trapianti* 2016;20(3):122-128.
- Manti F, Nardecchia F, Chiarotti F, Carducci C, Leuzzi V. Psychiatric disorders in adolescent and young adult patients with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 2016;117(1):12-18.
- Mantovani A, Frazzoli C, Mantovani A. One health/one prevention/one resilience and zoonoses applied to the Mediterranean: features analyses for successful intervention based on toxicological risk assessment. *Quaderni della Società italiana di medicina tropicale e salute globale* 2016;1:75-86.

- Mantovani A, Lorenzetti S. LIFE-EDESIA: Endocrine disruptors in silico/*in vitro* Evaluation and substitution for industrial applications. *Parliament magazine* 2016;13 June 2016(436):45.
- Maranghi F, Tassinari R, Narciso L, Mantovani A, Giovanazzi A, Varner M. Sicurezza e sostenibilità nell'uso dei fitosanitari: un'iniziativa pilota dell'Istituto Superiore di Sanità e del Consorzio Vini del Trentino. *Il Cesalpino* 2016;15(41):32-34.
- Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood transfusion* 2016;14(2):95-100.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Liumbruno GM, Franchini M. How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood transfusion* 2016;14(5):465-473.
- Marchei E, De Orsi D, Guarino C, Rotolo MC, Graziano S, Pichini S. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry measurement of bimatoprost, latanoprost and travoprost in eyelash enhancing cosmetic serums. *Cosmetics* 2016;3(1):4.
- Marchei E, Palmi I, Pichini S, Pacifici R, Anton Airaldi I-R, Costa Arvay JA, García Serra J, Bonet Serra B, García-Algar O. Segmental hair testing to disclose chronic exposure to psychoactive drugs. *Adicciones* 2016;28(3):158-162.
- Marchetti E, Capone P, Freda D. Climate change impact on microclimate of work environment related to occupational health and productivity. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):338-342.
- Marchetti P, Milano A, D'Antonio C, Romiti A, Falcone R, Roberto M, Fais S. Association between proton pump inhibitors and metronomic capecetabine as salvage treatment for patients with advanced gastrointestinal tumors: a randomized phase II trial. *Clinical colorectal cancer* 2016;15(4):377-380.
- Marco EM, Velarde E, Llorente R, Laviola G. Disrupted circadian rhythm as a common player in developmental models of neuropsychiatric disorders. *Current topics in behavioral neurosciences* 2016;29:155-181.
- Marinaccio A, Binazzi A, Comba P, Corfiati M, Fazzo L, Bruno C, Pirastu R, Pasetto R, Zona A. Progetto SENTIERI-ReNaM: materiali e metodi. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):16-18.
- Marinelli E, Pichini S, Zaami S, Giorgetti R, Busardò FP, Pacifici R. Vehicular homicide, a new Italian offence: law provisions and comparison with some other European countries. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20(15):3145-3151.
- Marsili D, Terracini B, Santana VS, Ramos-Bonilla JP, Pasetto R, Mazzeo A, Loomis D, Comba P, Algranti E. Prevention of asbestos-related disease in countries currently using asbestos. *International journal of environmental research and public health* 2016;13(5):E494.
- Marsili D. A cross-disciplinary approach to global environmental health: the case of contaminated sites. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):516-523.
- Marsili G, Perrotti E, Remoli AL, Acchioni C, Sgarbanti M, Battistini A. IFN regulatory factors and antiviral innate immunity: how viruses can get better. *Journal of interferon and cytokine research* 2016;36(7):414-432.
- Martin E, Bongiorno G, Giovati L, Montagna M, Crotti ES, Damiani C, Gradoni L, Polonelli L, Ricci I, Favia G, Epis S. Isolation of a *Wickerhamomyces anomalus* yeast strain from the sandfly *Phlebotomus perniciosus*, displaying the killer phenotype. *Medical and veterinary entomology* 2016;30(1):101-106.
- Marucci G, Tonanzi D, Cherchi S, Galati F, Bella A, Interisano M, Ludovisi A, Amati M, Pozio E. Proficiency testing to detect *Trichinella* larvae in meat in the European Union. *Veterinary parasitology* 2016;231:145-149.
- Marziali G, Signore M, Buccarelli M, Grande S, Palma A, Biffoni M, Rosi A, D'Alessandris QG, Martini M, Larocca LM, De Maria R, Pallini R, Ricci Vitiani L. Metabolic/proteomic signature defines two glioblastoma subtypes with different clinical outcome. *Scientific reports* 2016;6:21577.
- Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, Ciarlo L, Patrizio M, Spinelli FR, Ortona E, Valesini G, Pierdominici M. Low expression of estrogen receptor  $\beta$  in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biology of sex differences* 2016;7:3.
- Massignan T, Cimini S, Stincardini C, Cerovic M, Vanni I, Elezgarai SR, Moreno J, Stravalci M, Negro A, Sangiovanni V, Restelli E, Riccardi G, Gobbi M, Castilla J, Borsello T, Nonno R, Biasini E. A cationic tetrapyrrole inhibits toxic activities of the cellular prion protein. *Scientific reports* 2016;6:23180.

- Matarrese P, Abbruzzese C, Mileo AM, Vona R, Ascione B, Visca P, Rollo F, Benevolo M, Malorni W, Paggi MG. Interaction between the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein and gelsolin ignites cancer cell motility and invasiveness. *Oncotarget* 2016;Epub 2016 Apr 8:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.8646>.
- Mattei E, Lucano E, Censi F, Triventi M, Calcagnini G. Provocative testing for the assessment of the electromagnetic interference of RFID and NFC readers on implantable pacemaker. *IEEE Transactions on electromagnetic compatibility* 2016;58(1):314-322.
- Mazzitelli M, Caridà G, Scigliano C, Vallone C, Pirrò F, Lombardo MR, Clemente G, Bernaudo F, Pastorino MC, Strazzulla A, Maselli R, Torti R. Knowledge of HIV infection and transmission: a knowledge, attitudes, beliefs and practices (KABP) survey among a sample of students at the “Magna Graecia”, University of Catanzaro. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):530-535.
- McGuire LL, Poleggi A, Poggolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, et al, Equestre M, Pocchiari M. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: an international study. *Annals of neurology* 2016;80(1):160-165.
- McGuire LL, Poleggi A, Poggolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, et al, Equestre M, Pocchiari M. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: an international study. *Annals of neurology* 2016;80(1):160-165.
- Medda E, Minoprio A, Nisticò L, Bocca B, Simonelli V, D'Errico MR, Calcagnile A, Giuliani A, Toccaceli V, Minghetti L, Alimonti A, Stazi MA, Mazzei F, Dogliotti E. The response to oxidative stress and metallomics analysis in a twin study: the role of the environment. *Free radical biology and medicine* 2016;97:236-243.
- Menegon M, Bardají A, Martinez-Espinosa F, Botto-Menezes C, Ome-Kaius M, Mueller I, Betuela I, Arevalo-Herrera M, Kochar S, Kochar SK, Jaju P, Hans D, Chitnis C, Padilla N, Castellanos ME, Ortiz L, Sanz S, Piqueras M, Desai M, Mayor A, del Portillo H, Menéndez C, Severini C. Microsatellite Genotyping of *Plasmodium vivax* Isolates from Pregnant Women in Four Malaria Endemic Countries. *PLoS One* 2016;11(3):e0152447.
- Menegon M, Severini C, Nurahmed AM, Talha AA, Nour BYM. Molecular surveillance of antimalarial drug resistance related genes in *Plasmodium falciparum* isolates from Eritrea. *Acta tropica* 2016;157:158-161.
- Menta S, Carradori S, Siani G, Secci D, Mannina L, Sobolev AP, Cirilli R, Pierini M. Elucidation of the mechanisms governing the thermal diastereomerization of bioactive chiral 1,3,4 thiaziazoline spirocyclohexyl derivatives towards their anancomeric stereoisomers. *RSC advances* 2016;75(6):71262-71272.
- Mercurio L, Ajmone-Cat MA, Cecchetti S, Ricci A, Bozzuto G, Molinari A, Manni I, Pollo B, Scala S, Carpinelli G, Minghetti L. Targeting CXCR4 by a selective peptide antagonist modulates tumor microenvironment and microglia reactivity in a human glioblastoma model. *Journal of experimental & clinical cancer research* 2016;35:55.
- Merlo D, Mollinari C, Racaniello M, Garaci E, Cardinale A. DNA double strand breaks: a common theme in neurodegenerative diseases. *Current Alzheimer research* 2016;13(11):1208-1218.
- Miarelli M, Drumo R, Signorelli F, Marchitelli C, Pavone S, Pesciaroli M, Ruggeri J, Chirullo B, Ammendola S, Battistoni A, Alborali GL, Manuali E, Pasquali P. Salmonella Typhimurium infection primes a nutriptive mechanism in piglets. *Veterinary microbiology* 2016;186:117-125.
- Michelacci V, Orsini M, Knijn A, Delannoy S, Fach P, Caprioli A, Morabito S. Development of a high resolution virulence allelic profiling (HReVAP) approach based on the accessory genome of *Escherichia coli* to characterize Shiga-toxin producing *E. coli* (STEC). *Frontiers in microbiology* 2016;7:202.
- Michelini Z, Baroncelli S, Fantauzzi A, Pasquale C, Galluzzo CM, Sanchez M, Gatto M, Amici R, Franco M, D'Ettore G, Fimiani C, Mezzaroma I, Vullo V, Merli M, Palmisano L. Reduced plasma levels of sCD14 and I-FABP in HIV-infected patients with mesalazine-treated ulcerative colitis. *HIV clinical trials* 2016;17(2):49-54.
- Michelini Z, Galluzzo CM, Pirillo MF, Francisci D, Vivarelli A, Ladisa N, Cirioni O, Weimer LE, Fragola V, Cara A, Florida M, Baroncelli S. HIV-1 DNA dynamics and variations in HIV-1 DNA protease and reverse transcriptase sequences in multidrug-resistant patients during successful raltegravir-based therapy. *Journal of medical virology* 2016;88(12):2115-2124.
- Milior G, Di Castro A, Sciarria LP, Garofalo S, Branchi I, Ragozzino D, Limatola C, Maggi L. Electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons along the longitudinal axis of the mouse hippocampus. *Scientific reports* 2016;6:38242.

- Milior G, Lecours C, Samson L, Bisht K, Poggini S, Pagani F, Deflorio C, Lauro C, Alboni S, Limatola C, Branchi I, Tremblay MÈ, Maggi L. Fractalkine receptor deficiency impairs microglial and neuronal responsiveness to chronic stress. *Brain behavior and immunity* 2016;55:114-125.
- Milito M, Marianelli C, Pietropaoli M, Rivera Gomis J, Belardo V, Formato G, Armas F, Camperio C. Applicazione dell'ozono in apicoltura: risultati preliminari. *Apitalia* 2016;42(2):27-32.
- Minandri F, Imperi F, Frangipani E, Bonchi C, Visaggio D, Facchini M, Pasquali P, Bragonzi A, Visca P. Dissecting the role of iron uptake systems in *Pseudomonas aeruginosa* virulence and airways infection. *Infection and immunity* 2016;84(8):2324-2335.
- Minardi V, Gigantesco A, Mancini C, Quarchioni E, D'Argenio P, Cofini V. Fattori di rischio comportamentali all'Aquila 3-5 anni dopo il terremoto del 2009. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(2, 1 Suppl):34-41.
- Minardi V, Possenti V, Masocco M, Quarchioni E, Ferrante G, Salmaso S, Parazzini F, D'Argenio P, Gruppo tecnico PASSI, ed. Il livello di istruzione influenza il ricorso all'isterectomia in Italia (dati PASSI, 2008-2015). *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5):381.
- Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, et al, Poggi A, Ladogana A. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Science translational medicine* 2016;8(322):322ra9.
- Minutillo A, Pacifici R, Scaravelli G, De Luca R, Palmi I, Mortali C, Mastrobattista L, Berretta P. Gender disparity in addiction: an Italian epidemiological sketch. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):176-183.
- Mirabella F, Michielin P, Piacentini D, Veltro F, Barbano G, Cattaneo M, Palumbo G, Gigantesco A. Effectiveness of a postnatal psychological treatment for women who had screened positive for depression. *Rivista di psichiatria* 2016;51(6):260-269.
- Moccaldi R, Polichetti A. Mancato riconoscimento come malattia professionale di un tumore alla parotide in esposto a campi elettromagnetici da telefoni mobili e a radiazioni ionizzanti. *Aggiornamenti di radioprotezione* 2016;24(2):4-19.
- Modafferi S, Stornelli M, Chiarotti F, Cardona F, Bruni O. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders. *European journal of paediatric neurology* 2016;20(5):696-703.
- Mojtahedi M, Skupin A, Zhou J, Castano IG, Leong-Quong RY, Chang H, Trachana K, Giuliani A, Huang S. Cell fate-decision as high-dimensional critical state transition. *Plos biology* 2016;14(12):e2000640.
- Moleti M, Sturniolo G, Trimarchi F, Vermiglio F. The changing phenotype of iodine deficiency disorders: a review of thirty-five years of research in north-eastern Sicily. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):550-557.
- Monaco M, Pimentel de Araujo F, Cruciani M, Coccia EM, Pantosti A. Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Current topics in microbiology and immunology* 2016;Epub 2016 Mar 5:[http://dx.doi.org/10.1007/82\\_2016\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/82_2016_3).
- Monari G, Sinibaldi E, De Petris V, Valente M, Vanacore N, Meco G. Developing the Kabat concept: Progressive Modular Rebalancing System (RMP) with neurokinetic facilitations. *Journal of novel physiotherapies* 2016;6(5):1000312.
- Monini M, Vignolo E, Ianiro G, Ostanello F, Ruggeri FM, Di Bartolo I. Detection of Torque teno sus virus in pork bile and liver sausages. *Food and environmental virology* 2016;8(4):283-288.
- Montebove G, Grandolfo M. Prevalenza d'uso periconcezionale di acido folico e fattori associati in 4 centri nascita nel Lazio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(6):iii-iv.
- Montesano C, Giovanetti M, Ciotti M, Cella E, Lo Presti A, Grifoni A, Zehender G, Angeletti S, Ciccozzi M. Hepatitis E Virus circulation in Italy: phylogenetic and evolutionary analysis. *Hepatitis monthly* 2016;16(3):e31951.
- Morabito V, Grossi P, Lombardini L, Ricci A, Trapani S, Peritore D, Gaeta A, Ballanti D, Del Sordo E, Rizzato L, Nanni Costa A. Solid organ transplant in HIV+ recipients: Italian experience. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):424-430.
- Morabito V, Grossi P, Lombardini L, Ricci A, Trapani S, Peritore D, Gaeta A, Ballanti D, Del Sordo E, Rizzato L, Nanni Costa A. Trapianto di organo solido in riceventi positivi per HIV. L'esperienza italiana. *Trapianti* 2016;20(3):113-121.

- Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloit S, et al, Liumbruno GM. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfusion and Apheresis Science* 2016;54(1):2-15.
- Mosconi G, Angelini ML, Balzi W, Totti V, Roi GS, Cappuccilli ML, Tonioli M, Storani D, Trerotola M, Nanni Costa A. Can solid-organ-transplanted patients perform a cycling marathon? Trends in kidney function parameters in comparison with healthy subjects. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):415-419.
- Motta M, Chillemi G, Fodale V, Cecchetti S, Coppola S, Stipo S, Cordeddu V, Macioce P, Gelb BD, Tartaglia M. SHOC2 subcellular shuttling requires the KEKE motif-rich region and N-terminal leucine-rich repeat domain and impacts on ERK signalling. *Human molecular genetics* 2016;25(17):3824-3835.
- Motta M, Tatti M, Furlan F, Celato A, Di Fruscio G, Polo G, Manara R, Nigro V, Tartaglia M, Burlina A, Salvioli R. Clinical, biochemical and molecular characterization of prosaposin deficiency. *Clinical genetics* 2016;90(3):220-229.
- Mulier I, Colucci A, Gallo P, Luzi AM. Il telefono verde AIDS e infezioni sessualmente trasmesse dell'Istituto Superiore di Sanità: 29 anni di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(9):3-8.
- Murdocca M, Mango R, Pucci S, Biocca S, Testa B, Capuano R, Paolesse R, Sanchez M, Orlandi A, Novelli G, Sangiuolo F, di Natale C. The lectin-like oxidized LDL receptor-1: a new potential molecular target in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7(12):14765-14780.
- Nagy A, Oros NA, Farcac LR, Socaciu C, Sambuy Y, De Angelis I, Caloni F, Pintea A. 3Rs in education. *ALTEX* 2016;33(2):185-186.
- Nannavecchia AM, Cuccaro F, Bisceglia L, Coviello V, Baldassarre A, Caputo E, Assennato G, Gruppo di lavoro del Centro di coordinamento Registro Tumori Puglia. Mortalità in una coorte di lavoratori del cemento-amianto a Bari: aggiornamento al 2012. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(7-8):i-ii.
- Nante N, Gialluca L, De Corso M, Troiano G, Verzuri A, Messina G. Quality of life in refugees and asylum seekers in Italy: a pilot study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):424-427.
- Napolitani F, Calzolari A, Cambon-Thomsen A, Mabile L, Rossi AM, De Castro P, Bravo E. Biobankers: treat the poison of invisibility with CoBRA, a systematic way of citing bioresources in journal articles. *Biopreservation and biobanking* 2016;14(4):350-352.
- Napolitani F. A new year ahead [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(1):2-3.
- Napolitani F. Keep your eyes open, with open access [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(2):2-3.
- Napolitani F. Memories from the EAHL Seville Conference [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(3):2-3.
- Napolitano M, Errico MC, Bravo E, Santoro F. Il progetto sui lungo-sopravvivenenti con linfoma per sperimentare un modello di interazione ospedale-territorio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;30(1):11-14.
- Narciso L, Parlanti E, Racaniello M, Simonelli V, Cardinale A, Merlo D, Dogliotti E. The response to oxidative DNA damage in neurons: mechanisms and disease. *Neural plasticity* 2016;2016:3619274.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *eLife* 2016;5:e13410.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377-1396.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2016;Epub 2016 Nov 15:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513-1530.
- Negri DRM, Blasi M, LaBranche C, Parks R, Balachandran H, Lifton M, Shen X, Denny T, Ferrari G, Vescio MF, Andersen H, Montefiori DC, Tomaras GD, Liao H, Santra S, Haynes BF, Klotman ME, Cara A. Immunization with an SIV-based IDLV expressing HIV-1 Env 1086 Clade C elicits durable humoral and cellular responses in Rhesus Macaques. *Molecular therapy* 2016;24(11):2021-2032.

- Nesi E, Cecchi S, Battaglia C, Lachheb A, Epifani AC, Roti L. Programma di autogestione della salute Paziente esperto: un viaggio nello star bene. Il ruolo attivo del cittadino e della comunità. L'esperienza dell'AUSL Toscana Centro di Prato negli anni 2013-14. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(3):i-ii.
- Ng CL, Siciliano G, Lee MCS, de Almeida MJ, Corey VC, Bopp SE, Bertuccini L, Wittlin S, Kasdin RG, Le Bihan A, Clozel M, Winzeler EA, Fidock DA. CRISPR-Cas9-modified pfmdr1 protects Plasmodium falciparum asexual blood stages and gametocytes against a class of piperazine-containing compounds but potentiates artemisinin-based combination therapy partner drugs. *Molecular microbiology* 2016;101(3):381-393.
- Nicholas R, Magliozzi R, Campbell G, Mahad D, Reynolds R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal* 2016;22(1):25-35.
- Nicoli F, Chachage M, Clowes P, Bauer A, Kowour D, Ensoli B, Cafaro A, Maboko L, Hoelscher M, Gavioli R, Saathoff E, Geldmacher C. Association between different anti-Tat antibody isotypes and HIV disease progression: data from an African cohort. *BMC infectious diseases* 2016;16:344.
- Nicoli F, Gallerani E, Skarlis C, Sicurella M, Cafaro A, Ensoli B, Caputo A, Marconi PC, Gavioli R. Systemic immunodominant CD8 responses with an effector-like phenotype are induced by intravaginal immunization with attenuated HSV vectors expressing HIV Tat and mediate protection against HSV infection. *Vaccine* 2016;34:2216-2224.
- Nikolayevskyy V, Hillemann D, Richter E, Ahmed N, van der Werf MJ, Kodmon C, Drobniewski F, Ruesch-Gerdes S, ERLTB-Net Network. External quality assessment for tuberculosis diagnosis and drug resistance in the European Union: a five year multicentre implementation study. *PLoS One* 2016;11(4):e0152926.
- Noguera NI, Pelosi E, Angelini DF, Piredda ML, Guerrera G, Piras E, Battistini L, Massai L, Berardi A, Catalano G, Cicconi L, Castelli G, D'Angiò A, Pasquini L, Graziani G, Fioritoni G, Voso MT, Mastrangelo D, Testa U, Lo-Coco F. High-dose ascorbate and arsenic trioxide selectively kill acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia blasts *in vitro*. *Oncotarget* 2017;8(20):32550-32565.
- Nonno R, Di Bari MA, Agrimi U, Pirisinu L. Transmissibility of Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome in rodent models: new insights into the molecular underpinnings of prion infectivity. *Prion* 2016;10(6):421-433.
- Nottola SA, Albani E, Cotichio G, Palmerini MG, Lorenzo C, Scaravelli G, Borini A, Levi Setti PE, Macchiarelli G. Freeze/thaw stress induces organelle remodeling and membrane recycling in cryopreserved human mature oocytes. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016;33(12):1559-1570.
- Odone A, Sacconi E, Chiesa V, Brambilla A, Brianti E, Fabi M, Curcetti C, Donatini A, Balestrino A, Lombardi M, Rossi G, Saccenti E, Signorelli C. The implementation of a Community Health Centre-based primary care model in Italy. The experience of the Case della Salute in the Emilia-Romagna Region. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):70-77.
- O'Flaherty M, Bandosz P, Critchely J, Capewell S, Guzmán-Castillo M, Aspelund T, Bennett K, Kabir Z, Björck L, Bruthans J, Hotchkiss JW, Hughes J, Laatikainen T, Palmieri L, Zdrojewski T, Euroheart II Steering Group. Exploring potential mortality reductions in 9 European countries by improving diet and lifestyle: a modelling approach. *European heart journal* 2016;214:536.
- Oldoni E, Fumagalli G, Serpente M, Fenoglio C, Scarioni M, Arighi A, Bruno G, Talarico G, Confaloni A, Piscopo P, Nacmias B, Sorbi S, Rainero I, Rubino E, Pinessi L, Binetti G, Ghidoni R, Benussi L, Grande G, Arosio B, Bursey D, Kauwe JS, Cioffi SMG, Arcaro M, Mari D, Mariani C, Scarpini E, Galimberti D. PRNP P39L variant is a rare cause of frontotemporal dementia in Italian population. *Journal of Alzheimer's disease* 2016;50(2):353-357.
- Olgiati S, Quadri M, Fang M, Rood JPMA, Saute JA, Chien HF, et al, International Parkinsonism Genetics Network. DNAJC6 mutations associated with early-onset Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2016;79(2):244-256.
- Oppio A, Buffoli M, Dell'Ovo M, Capolongo S. Addressing decisions about new hospitals' siting: a multidimensional evaluation approach. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):78-87.
- Ortona E, Delunardo F, Baggio G, Malorni W. A sex and gender perspective in medicine: a new mandatory challenge for human health. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):146-148.
- Ortona E, Malorni W, Pierdominici M. Autophagic behavior of T lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical & cellular immunology* 2016;7:397.
- Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):205-212.

- Pacella Y, Timperi E, Accapezzato D, Martire C, Labbadia G, Nelson Cavallari E, D’Ettorre G, Calvo L, Rizzo F, Severa M, Coccia EM, Vullo V, Barnaba V, Piconese S. IFN- $\alpha$  promotes rapid human Treg contraction and late Th1-like Treg decrease. *Journal of leukocyte biology* 2016;100(3):613-23.
- Pacifici R, Palmi I, Mastrobattista L. Indagine DOXA-ISS 2016. Il fumo di tabacco degli italiani. *Tabaccologia* 2016;14(2):7-8.
- Pacifici R, Palmi I, Osservatorio fumo, alcol e droga. Gli integratori alimentari nello sport [editorial]. *EFSA Italian focal point newsletter* 2016;4(7):2.
- Pacifici R, Palmi I, Vian P, Andreotti A, Mortali C, Berretta P, Mastrobattista L, Pichini S. Emerging trends in consuming behaviours for non-controlled substances by Italian urban youth: a cross sectional study. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):104-113.
- Pacifici R, Palmi I. Gli integratori alimentari nello sport [editorial]. *EFSA Italian focal point newsletter* 2016;4(7):2.
- Pacifici R, Pichini S, Palmi I, de la Torre X, Botrè F, Antidoping Commission at the Ministry of Health. Smoking habits of Italian athletes undergoing anti-doping control. *Drug testing and analysis* 2016;8(1):133-135.
- Palazzo R, Carollo M, Bianco M, Fedele G, Schiavoni I, Pandolfi E, Villani A, Tozzi AE, Mascart F, Ausiello CM. Persistence of T cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. *New microbiologica* 2016;39(1):35-47.
- Palazzo R, Carollo M, Fedele G, Rizzo C, Rota MC, Giammanco A, Iannazzo S, Ausiello CM, Sero-epidemiology Working Group. Evidence of increased circulation of Bordetella pertussis in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013). *Journal of medical microbiology* 2016;65:649-657.
- Palermo V, Rinalducci S, Sanchez M, Grillini F, Sommers JA, Brosh RMJ, Zolla L, Franchitto A, Pichierrri P. CDK1 phosphorylates WRN at collapsed replication forks. *Nature communications* 2016;7:12880.
- Pallagrosi M, Fonzi L, Picardi A, Biondi M. Association between clinician’s subjective experience during patient evaluation and psychiatric diagnosis. *Psychopathology* 2016;49(42):83-94.
- Palleschi S, Ghezzi PM, Palladino G, Rossi B, Ganadu M, Casu D, Cossu M, Mattana G, Pinna AM, Contu B, Ghisu T, Monni A, Gazzanelli L, Mereu MC, Logias F, Passaghe M, Amore A, Bolasco P, Sardinian Study Group. Vitamins (A, C and E) and oxidative status of hemodialysis patients treated with HFR and HFR-Supra. *BMC Nephrology* 2016;17(1):120.
- Palombi L, Pirillo MF, Marchei E, Jere H, Sagno J, Luhanga R, Floridia M, Andreotti M, Galluzzo CM, Pichini S, Mwenda R, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Liotta G, Giuliano M. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016;71(4):1027-1030.
- Parker ML, Penarete-Vargas DM, Hamilton PT, Guérin A, Dubey JP, Perlman SJ, Spano F, Lebrun M, Boulanger MJ. Dissecting the interface between apicomplexan parasite and host cell: insights from a divergent AMA-RON2 pair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113(2):398-403.
- Pascucci B, D’Errico MR, Romagnoli A, De Nuccio C, Savino M, Pietraforte D, Lanzafame M, Calcagnile A, Fortini P, Baccarini S, Orioli D, Degan P, Visentin S, Stefanini M, Isidoro C, Fimia GM, Dogliotti E. Overexpression of parkin rescues the defective mitochondrial phenotype and the increased apoptosis of Cockayne Syndrome A cells. *Oncotarget* 2016;Epub 2016 Jun 9:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9913>.
- Pasetto R, Fazzo L, Zona A, Bruno C, Pirastu R, Binazzi A, Corfiati M, Silvestri S, Comba P, Marinaccio A. Progetto SENTIERI-ReNaM: valutazione globale del carico di mesotelioma. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):99-104.
- Pasetto R, Martin-Olmedo P, Martuzzi M, Iavarone I. Exploring available options in characterising the health impact of industrially contaminated sites. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):476-482.
- Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):223-229.
- Paturzo M, Colaceci S, Clari M, Mottola A, Alvaro R, Vaughan Dickson V, Vellone E. I disegni di ricerca con metodo misto: il valore di un approccio metodologico innovativo per la ricerca infermieristica. *Assistenza infermieristica e ricerca* 2016;35(2):82-86.
- Pejic A, Jankovic S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):98-103.

- Perilli R, Di Biagio R, Seller R, Ruotolo L, Granchelli C, Marisi V, Melena S, Consoli A. Teleretinography into diabetes integrated care: an Italian experience. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):598-602.
- Peron E, Zaharia A, Zota LC, Severi E, Mårdh O, Usein C, Balgradean M, Espinosa L, Jansa J, Scavia G, Rafila A, Serban A, Pistol A. Early findings in outbreak of haemolytic uraemic syndrome among young children caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Romania, January to February 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(11):30170.
- Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foà R, Pulsoni A. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leukemia research* 2016;44:53-60.
- Patrick J, Lozano M, Seed CR, Faddy HM, Keller AJ, Prado Scuracchio PS, et al, Ciccaglione AR. Hepatitis E. *Vox sanguinis* 2016;110(1):93-130.
- Petrini C, Garattini S. Trials, regulation and tribulations. *European journal of clinical pharmacology* 2016;72(4):505-505.
- Petrini C, Rana I, Alleva E. Assent, consent and paediatric bioethics. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):317-319.
- Petrini C, Ricciardi W. The relationship between medical ethics and the legal system in Italy: food for thought. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):582-586.
- Petrini C. Council of Europe dismisses claim that abortion in Italy is harder because more doctors are objecting [letter]. *British medical journal* 2016;354:i4327.
- Petrini C. Il principio di precauzione e le politiche cautelative. *Studia bioethica* 2016;9(3):66-72.
- Petrini C. Is an opt-out organ donation system desirable? Comments on a new law. *Clinica terapeutica* 2016;167(2):e38-e39.
- Petrini C. It is not true that in Italy it is "harder to get abortion as number of pro choice-doctors fall" (response) [letter]. *British medical journal* 2016;353:i2184,19 April 2016.
- Petrini C. Non-remunerated donation: a tautology? [editorial]. *Blood transfusion* 2016;Epub 2016 Jun 22:<http://dx.doi.org/10.2450/2016.0111-16>.
- Petrini C. Organ allocation policies according to the UNESCO's Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. *Atlas of science* 2016;Oct 26:<http://atlasofscience.org/>.
- Petrini C. Organ allocation policies ten years after UNESCO's Universal declaration on bioethics and human rights. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):296-298.
- Petrini C. Progressi e interrogativi. Sul primo batterio sintetico minimo. *L'Osservatore romano* 2016;30 mar,156(72):4.
- Petrini C. What is the role of ethics committees after regulation (EU) 536/2014? *Journal of medical ethics* 2016;42:186-188.
- Pezzilli R, Testino G, Patussi V, Frulloni L, Scafato E. Pancreatite cronica alcolica e insufficienza pancreatica esocrina. Messaggi chiave. *Alcologia* 2016;(25-27):27-29.
- Phi X, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Honning MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MMA, Van den Heuvel ER, Houssami N. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *British journal of cancer* 2016;114(6):631-637.
- Piantodosi D, Veneziano V, Di Muccio T, Foglia Manzillo V, Fiorentino E, Scalone A, Neola B, Di Prisco F, D'Alessia N, Gradoni L, Oliva G, Gramiccia M. Epidemiological survey on Leishmania infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) and hunting dogs sharing the same rural area in southern Italy. *Acta parasitologica* 2016;61(4):769-775.
- Picardi A, Lega I, Tarsitani L, Caredda M, Matteucci G, Zerella MP, Miglio R, Gigantesco A, Cerbo M, Gaddini A, Spandonaro F, Biondi M, SET-DEP Group. A randomised controlled trial of the effectiveness of a program for early detection and treatment of depression in primary care. *Journal of affective disorders* 2016;198:96-101.
- Piccolomini LL, Rangoni R, Santi A, Bonfanti L, Marangon S, Finarelli AC, Natalini S. Descrizione di un'epidemia di influenza aviaria ad alta patogenicità H7N7 in Emilia-Romagna. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(1):iii-iv.



- Pichini S, Busardò FP, Gregori A, Beretta P, Gentili S, Pacifici R. Purity and adulterant analysis of some recent drug seizures in Italy. *Drug testing and analysis* 2016;Epub 2016 Nov 11:<http://dx.doi.org/10.1002/dta.2134>.
- Pichini S, Cortes L, Marchei E, Solimini R, Pacifici R, Gomez-Roig MD, Garcia-Algar O. Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of antidepressant and anxiolytics drugs in neonatal meconium and maternal hair. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2016;118:9-16.
- Pierandrei S, Luchetti A, Sanchez M, Novelli G, Sangiuolo F, Lucarelli M. The gene targeting approach of small fragment homologous replacement (SFHR) alters the expression patterns of DNA repair and cell cycle control genes. *Molecular therapy. Nucleic acids* 2016;5:e304.
- Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, marzoli F, Piccaro G, Minosi P, Aloisi F. Gender differences in pain and its relief. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):184-189.
- Piersimoni C, Mustazzolu A, Iacobino A, Giannoni F, Santoro G, Gherardi G, Del Giudice A, Perna R, Fattorini L. Pyrazinamide susceptibility testing: proposed new standard with the BACTEC TM MGIT TM 960 system. *International journal of tuberculosis and lung disease* 2016;20(12):1677-1680.
- Pietraforte D, Straface E, Piscopo P, Vona R, Confaloni A. Sex-related biomarkers in cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):230-239.
- Pignolo L, Lucca LF, Basta G, Serra S, Pugliese ME, Sannita WG, Dolce G. A new treatment in the rehabilitation of the paretic upper limb after stroke: the ARAMIS prototype and treatment protocol. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):301-308.
- Pirastu R, Alara E, Ferrante G, Pacelli B, Schifano P, Faggiano F, Senore C, Serinelli M. Il Congresso dei 40 anni dell'Associazione italiana di epidemiologia. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5):275-276.
- Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagno J, Scarcella P, Mancinelli S, Buonomo E, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. CMV infection in a cohort of HIV-exposed infants born to mothers receiving antiretroviral therapy during pregnancy and breastfeeding. *Medical microbiology and immunology* 2016;Epub 2016 Sep 15:<http://dx.doi.org/10.1007/s00430-016-0478-6>.
- Pirisinu L, Di Bari MA, D'Agostino C, Marcon S, Riccardi G, Poleggi A, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P, Ghetti B, Agrimi U, Nonno R. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease subtypes efficiently transmit in bank voles as genuine prion diseases. *Scientific reports* 2016;6:20443.
- Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liumbruno GM. West Nile Virus in Europe and safety of blood transfusion. *Transfusion medicine and hemotherapy* 2016;43(3):158-167.
- Pisani G, Cristiano KV, Fabi S, Simeoni M, Marino F, Gaggioli A. A significantly lower potency observed for the 3rd WHO International Standard for Parvovirus B19V DNA with the cobas TaqScreen DPX test. *Vox sanguinis* 2016;111(2):115-119.
- Piscopo P, Albani D, Castellano AE, Forloni G, Confaloni A. Frontotemporal lobar degeneration and microRNAs. *Frontiers in aging neuroscience* 2016;8:17.
- Piscopo P, Grasso M, Fontana F, Crestini A, Puopolo M, Del Vescovo V, Venerosi A, Calamandrei G, Vencken SF, Greene CM, Confaloni A, Denti MA. Reduced miR-659-3p levels correlate with progranulin increase in hypoxic conditions: implications for frontotemporal dementia. *Frontiers in molecular neuroscience* 2016;9:31.
- Pizzi E, Spinelli A. Progetto Sorveglianza Bambini 0-2 anni. Sintesi dei risultati della sperimentazione. *Ricerca & pratica* 2016;32(4):177-178.
- Podo F, Paris L, Cecchetti S, Spadaro F, Abalsamo L, Ramoni C, Pisanu ME, Ricci A, Sardanelli F, Canese R, Iorio E. Activation of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in breast and ovarian cancer: impact on MRS-detected choline metabolic profile and perspectives for therapy targeting. *Frontiers in oncology* 2016;6:171.
- Podo F, Santoro F, Di Leo G, Manoukian S, de Giacomi C, Corcione S, Cortesi L, Carbonaro LA, Trimboli RM, Cilotti A, Preda L, Bonanni B, Pensabene M, Martincich L, Savarese A, Contegiaco A, Sardanelli F. Triple negative versus non-triple negative breast cancers in high-risk women: phenotype features and survival analysis from the HIBCRIT-1 MRI-including screening study. *Clinical cancer research* 2016;22(4):895-904.
- Polanska K, Krol A, Sobala W, Gromadzinska J, Brodzka R, Calamandrei G, Chiarotti F, Wasowicz W, Hanke W. Selenium status during pregnancy and child psychomotor development—Polish mother and child cohort study. *Pediatric research* 2016;79(6):863-869.
- Polichetti AV, Moccaldi R. Tumore alla parotide in un forte utilizzatore di telefoni mobili: mancato riconoscimento del nesso di causa da parte del giudice del lavoro. *Bollettino AIRP* 2016;175(1-2):47-52.

- Polizzi A, Carbone P, Taruscio D. Expanded newborn screening: a chess board motif in public health. *Journal of pediatric biochemistry* 2016;6:66-70.
- Poltronieri E, Bravo E, Curti M, Ferri M, Mancini C. Open access publishing trend analysis: statistics beyond the perception. *Information research: an international electronic journal* 2016;21(2):712.
- Portier CJ, Armstrong BK, Baguley BC, Baur X, Belyaev I, Bellé R, et al, Comba P. Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA). *Journal of epidemiology and community health* 2016;70(8):741-745.
- Possenti A, Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Boufana B, La Torre G, Siles-Lucas M, Casulli A. Potential risk factors associated with human cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases* 2016;10(11):e0005114.
- Potenza R, De Simone R, Armida M, Mazziotti V, Pèzola A, Popoli P, Minghetti L. Fingolimod: a disease modifier drug in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016;Epub 2016 Jul 25:<http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0462-2>.
- Pozio E. Adaptation of *Trichinella* spp. for survival in cold climates. *Food and waterborne parasitology* 2016;4:4–12.
- Pozio E. *Trichinella pseudospiralis* an elusive nematode. *Veterinary parasitology* 2016;231:97-101.
- Pozzi S, Borrazzo C, Carni M, Di Castro E, Valentini S, Caccia B. A computational tool for evaluating HIFU safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):256-260.
- Profumo E, Buttari B, D'Arcangelo D, Tinaburri L, Dettori MA, Fabbri D, Delogu G, Riganò R. The nutraceutical dehydrozingerone and its dimer counteract inflammation and oxidative stress-induced dysfunction of *in vitro* cultured human endothelial cells: a novel perspective for the prevention and therapy of atherosclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2016;2016:1246485.
- Pronio AM, Di Filippo AR, Mariani P, Vestri A, Montesani C, Boirivant M. Endoluminal calprotectin measurement in assessment of pouchitis and a new index of disease activity: a pilot study. *Revista española de enfermedades digestivas* 2016;108(4):190-195.
- Provenzano G, Corradi Z, Monsorno K, Fedrizzi T, Ricceri L, Scattoni ML, Bozzi Y. Comparative gene expression analysis of two mouse models of autism: transcriptome profiling of the BTBR and En2<sup>-/-</sup> hippocampus. *Frontiers in neuroscience* 2016;10:396.
- Pugliese L, Regine V, Moschese V, Chini L, Suligoì B, Lambiase A, Sacchetti M. L'occhio e l'allergia: una ricerca sul campo per valutare la diffusione delle allergie nei bambini in età scolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(5):11-14.
- Puoti F, Ricci A, Nanni Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biology of sex differences* 2016;7(35):
- Puzelli S, Rizzo C, Fabiani C, Facchini M, Gaibani P, Landini MP, Gagliotti C, Moro ML, Rangoni R, Loli Piccolomini L, Finarelli AC, Tamba M, Rezza G, Declich S, Donatelli I, Castrucci MR. Influenza A(H7N7) virus among poultry workers, Italy, 2013. *Emerging infectious diseases* 2016;22(8):1512-1513.
- Quaranta MT, Spinello I, Paolillo R, Macchia G, Boe A, Ceccarini M, Labbaye C, Macioce P. Identification of  $\beta$ -dystrobrevin as a direct target of miR-143: involvement in early stages of neural differentiation. *PLoS One* 2016;11(5):e0156325.
- Quarchioni E, Possenti V, Ferrante G, Masocco M, Minardi V, Salmaso S, Giusti A, Gruppo di Lavoro PASSI. Il fumo di tabacco e il consumo di alcol nelle donne in gravidanza e fra le donne che allattano al seno: dati preliminari della sorveglianza PASSI 2014. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(1):76.
- Quattrini G, Ricconi S, Lorenzini M, De Girolamo G, Bonora K, Goldoni CA, Solfrini V, Capelli O. Confermata la relazione inversa fra score-Q e rischio cardiovascolare in persone con diabete seguite a Modena in gestione integrata. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):i-ii.
- Raimondo M, Boros S, Regine V, Pugliese L, Santaquilani M, Ferri M, Pezzotti P, Suligoì B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(9, Suppl 1):3-51.
- Raimondo M, Camoni L, Pezzotti P, Suligoì B, Gruppo di lavoro CARPHA. Lo studio Carpha: caratteristiche delle persone che vivono con l'infezione da HIV in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(3):11-14.

- Rauci U, Vanacore N, Paolino MC, Silenzi R, Mariani R, Urbano A, Reale A, Villa MP, Parisi P. Vertigo/dizziness in pediatric emergency department: five years' experience. *Cephalalgia* 2016;36(6):593-598.
- Ravaglia E, Lisi M, Gruppo di lavoro interesettoriale informale 2014. Esperienze di intersettorialità nella promozione della corretta alimentazione tra condivisione e resilienza a Pesaro e altri comuni della provincia dal 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(9):i-iii.
- Rebecchi A, Gola M, Kulkarni M, Lettieri E, Paoletti I, Capolongo S. Healthcare for all in emerging countries: a preliminary investigation of facilities in Kolkata, India. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):88-97.
- Rebulla P, Pupella S, Santodirocco M, Greppi N, Villanova I, Buzzi M, De Fazio N, Grazzini G, Italian Cord Blood Platelet Gel Study Group. Multicentre standardisation of a clinical grade procedure for the preparation of allogeneic platelet concentrates from umbilical cord blood. *Blood transfusion* 2016;14(1):73-79.
- Rehm J, Arbesu Prieto JA, Beier M, Duhot D, Rossi A, Schulte B, Zarco J, Aubin H, Bachmann M, Grimm C, Kraus L, Manthey J, Scafato E, Gual A. The role of alcohol in the management of hypertension in patients in European primary health care practices a survey in the largest European Union countries. *BMC family practice* 2016;17(1):130.
- Remoli AL, Marsili G, Perrotti E, Acchioni C, Sgarbanti M, Borsetti A, Hiscott J, Battistini A. HIV-1 Tat recruits HDM2 E3 ligase to target IRF-1 for ubiquitination and proteosomal degradation. *mBio* 2016;7(5):e01528-16.
- Remoli ME, Jiménez M, Fortuna C, Benedetti E, Marchi A, Genovese D, Gramiccia M, Molina R, Ciufolini MG. Phlebotomus detection in *Phlebotomus perniciosus* from a human leishmaniasis focus in South-West Madrid region, Spain. *Parasites & vectors* 2016;9(1):205.
- Requena Meana P, Comoretto N, Petrini C. Clinical ethics: status quaestionis. *Persona y bioética* 2016;20(1):26-37.
- Reverter-Branchat G, Bosch J, Vall J, Farré M, Papaseit E, Pichini S, Segura J. Determination of recent growth hormone abuse using a single dried blood spot. *Clinical chemistry* 2016;62(10):1353-1360.
- Rezza G. Dengue and other Aedes-borne viruses: a threat to Europe? *Eurosurveillance* 2016;21(21):30238.
- Rezza G. Vaccine against Chikungunya, Zika and other emerging Aedes mosquito-borne viruses: unblocking existing bottlenecks-FLV-2016-0067.R4. *Future virology* 2016;11(11):723-730.
- Riccardo F, Del Manso M, Caporali MG, Napoli C, Linge JP, Mantica E, Verile M, Piatti A, Pompa MG, Vellucci L, Costanzo V, Bastiampillai AJ, Gabrielli E, Gramegna M, Declich S, Regional Focal Points for EBS Surveillance Working Group. Event-based surveillance during EXPO Milan 2015: rationale, tools, procedures and initial results. *Health security* 2016;14(3):161-172.
- Ricci M, Pigliautile M, D'Ambrosio V, Ercolani S, Bianchini C, Ruggiero C, Vanacore N, Mecocci P. The clock drawing test as a screening tool in mild cognitive impairment and very mild dementia: a new brief method of scoring and normative data in the elderly. *Neurological sciences* 2016;37(6):867-873.
- Ricci MT, Miccoli S, Turchetti D, Bondavalli D, Viel A, Quaia M, Giacomini E, Gismondi V, Sanchez-Mete L, Stigliano V, Martayan A, Mazzei F, Bignami M, Bonelli L, Varesco L. Type and frequency of MUTYH variants in Italian patients with suspected MAP: a retrospective multicenter study. *Journal of human genetics* 2016;Epub 2016 Nov 10: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2016.132>.
- Riccomi A, Gesa V, Sacchi A, De Magistris MT, Vendetti S. Modulation of phenotype and function of human CD4+CD25+ T regulatory lymphocytes mediated by cAMP-elevating agents. *Frontiers in immunology* 2016;7:358.
- Riganello F, Macrì S, Alleva E, Petrini C, Soddu A, Leòn-Carrìon J, Dolce G. Pain perception in unresponsive wakefulness syndrome may challenge the interruption of artificial nutrition and hydration: neuroethics in action. *Frontiers in neurology* 2016;7:202.
- Risoluti R, Materazzi S, Sorrentino F, Maffei L, Caprari P. Thermogravimetric analysis coupled with chemometrics as a powerful predictive tool for  $\beta$ -thalassemia screening. *Talanta* 2016;159:425-432.
- Ristanovic E, Gligic A, Atanasievska S, Protic-Djokic V, Jovanovic D, Radunovic M. Smallpox as an actual biothreat: lessons learned from its outbreak in ex-Yugoslavia in 1972. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):587-597.
- Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, Puzelli S, Palmieri A, Chironna M, Pariani E, Piatti A, Tiberti D, Ghisetti V, Rangoni R, Colucci ME, Affanni P, Germinario C, Castrucci MR. Influenza vaccine effectiveness in Italy: age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine* 2016;34(27):3102-3108.

- Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, Puzelli S, Palmieri A, Chironna M, Pariani E, Piatti A, Tiberti D, Ghisetti V, Rangoni R, Colucci ME, Affanni P, Germinario C, Castrucci MR. Influenza vaccine effectiveness in Italy: age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine* 2016;34(27):3102-3108.
- Rizzo C, Bella A. The impact of influenza virus B in Italy: myth or reality? *Journal of preventive medicine and hygiene* 2016;57(1):E23-E27.
- Rizzo C, Napoli C, Venturi G, Pupella S, Lombardini L, Calistri P, Monaco F, Cagarelli R, Angelini P, Bellini R, Tamba M, Piatti A, Russo F, Palù G, Chiari M, Lavazza A, Bella A, Italian WNV surveillance working group. West Nile virus transmission: results from the integrated surveillance system in Italy, 2008 to 2015. *Eurosurveillance* 2016;21(37):30340.
- Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu MC, Salvetti M, Severa M, Coccia EM. Interferon- $\beta$  therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. *Immunology and cell biology* 2016;94(9):886-894.
- Roberto G, Gini R, EMIF-Platform Consortium. Identificare i casi di diabete tipo 2 in una rete di fonti di dati eterogenee: la strategia del progetto European Medical Information Framework (EMIF). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):vi-viii.
- Rodriguez I, Fraga M, Amparo A, Guillebault D, Medlin LK, Baudart J, Jacob P, Helmi K, Meyer T, Breitenbach U, Holden NM, Boots B, Spurio R, Cimarelli L, Mancini L, Marcheggiani S, Albay M, Akçaalan R, Köker L, Botana LM. Monitoring of freshwater toxins in European environmental waters by using novel multi-detection methods. *Environmental toxicology and chemistry* 2016;Epub 2016 Aug 9:<http://dx.doi.org/10.1002/ecc.3577>.
- Rodríguez-Farre E, Testai E, Bruzell E, De Jong WH, Schmalz G, Thomsen M, Hensten A. The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2016;79:108-109.
- Roelfsema JH, Sprong H, Cacciò SM, Takumi K, Kroes M, van Pelt W, Kortbeek LM, Van der Giessen JWB. Molecular characterization of human *Cryptosporidium* spp. isolates after an unusual increase in late summer 2012. *Parasites & vectors* 2016;9:138.
- Rogante M, Giacomozzi C, Grigioni M, Kairy D. Telemedicine in palliative care: a review of systematic reviews. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):434-442.
- Rokx C, Vella S, Pantaleo G, Lévy Y, Boucher CAB. Unite forces to validate biomarkers in the quest for lasting HIV remission. *AIDS* 2016;30(11):1859-1860.
- Romano E, Cosentino L, Laviola G, De Filippis B. Genes and sex hormones interaction in neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2016;67:9-24.
- Romano S, Coarelli G, Vanacore N, Salvetti M, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Authors' reply. *Lancet neurology* 2016;15(8):789.
- Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Francioni S, Chiarotti F, Caretta Q. Percutaneous assist devices in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: review, meta-analysis. *World journal of cardiology* 2016;8(1):98-111.
- Romiti A, Roberto M, D'Antonio C, Onesti CE, Barucca V, Milano A, Gentile G, Lionetto L, Medda E, Mazzuca F, Botticelli A, Falcone R, Simmaco M, Marchetti P. The TYMS-TSER polymorphism is associated with toxicity of low-dose capecitabine in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Anti-cancer drugs* 2016;27(10):1044-1049.
- Rosadi F, Fiorentini C, Fabbri A. Bacterial protein toxins in human cancers. *Pathogens and disease* 2016;74(1):ftv105.
- Rosato S, Santini F, Barbanti M, Biancari F, D'Errigo P, Onorati F, Tamburino C, Ranucci M, Covelto RD, Santoro G, Grossi C, Ventura M, Fusco D, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in low risk patients. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2016;9(5):e003326.
- Rossi A, Donati S, Fontana L, Porcaro F, Battocchio C, Proietti E, Venditti I, Bracci L, Fratoddi I. Negatively charged gold nanoparticles as a dexamethasone carrier: stability in biological media and bioactivity assessment *in vitro*. *RSC advances* 2016;6:99016-99022.
- Rossi AM, De Castro P, Bravo E, Napolitani F, Cambon-Thomsen A, Mabile L. Editors as promoters of good practices in bioresource research. *European science editing* 2016;42(1):18-19.

- Rossi B, Tittone F, Palleschi S. Setup and validation of a convenient sampling procedure to promptly and effectively stabilize vitamin C in blood and plasma specimens stored at routine temperatures. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2016;408(17):4723-4731.
- Rossi P, Tamarozzi F, Galati F, Pozio E, Akhan O, Cretu CM, Vutova K, Siles-Lucas M, Brunetti E, Casulli A, HERACLES Extended Network. The first meeting of the European Register of Cystic Echinococcosis (ERCE). *Parasites & vectors* 2016;9:243.
- Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Scaturro M, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):3-10.
- Rubini S, Ravaioli C, Previato S, D'Incau M, Tassinari M, Guidi E, Lupi S, Merialdi G, Bergamini M. Prevalence of Salmonella strains in wild animals from a highly populated area of north-eastern Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):277-280.
- Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):198-204.
- Ruggieri F, Alimonti A, Bocca B. Full validation and accreditation of a method to support human biomonitoring studies for trace and ultra-trace elements. *Trends in analytical chemistry* 2016;80:471-485.
- Sabatini D, Papetti L, Lonati D, Anniballi F, Auricchio B, Properzi E, Grassi MC. A case of infant botulism in a 4-month-old baby. *QJM: An international journal of medicine* 2016;109(1):47-48.
- Sabbatucci M, Jasir A. ESCAIDE 2015: an operational scientific conference on infectious diseases for professionals from Europe and beyond. *Eurosurveillance* 2016;21(11):30166.
- Sabetta T, Ricciardi W. Health status of the Italian people: gender inequalities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):151-153.
- Sadutto D, Ferretti R, Zanitti L, Casulli A, Cirilli R. Analytical and semipreparative high performance liquid chromatography enantioseparation of bicalutamide and its chiral impurities on an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase. *Journal of chromatography A* 2016;1445:166-171.
- Salfa MC, Ferri M, Suligo B, Rete sentinella dei centri clinici per le infezioni sessualmente trasmesse, Rete sentinella dei laboratori di microbiologia clinica per le infezioni sessualmente trasmesse. Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(2):3-39.
- Salogni C, Lazzaro M, Giacomini E, Giovannini S, Zanoni M, Giuliani M, Ruggeri J, Pozzi P, Pasquali P, Boniotti MB, Alborali GL. Infectious agents identified in aborted swine fetuses in a high-density breeding area: a three-year study. *Journal of veterinary diagnostic investigation* 2016;28(5):550-554.
- Salvatore M, Magrelli A, Flamini V, Brunati A, Basso E, Romagnoli R, David E, Taruscio D. Hepatoblastoma and MicroRNA-483: two forms and one outcome. *Journal of genetic syndromes and gene therapy* 2016;7(1):728.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(1):59-64.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(2):48-50.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(3):64-69.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2016;12(4):60-63.
- Samra NA, Jori F, Cacciò SM, Frean J, Poonsamy B, Thompson PN. Cryptosporidium genotypes in children and calves living at the wildlife or livestock interface of the Kruger National Park, South Africa. *Onderstepoort journal of veterinary research* 2016;83(1):a1024.
- Sanarico N, D'Amato S, Bruni R, Rovetto C, Salvi E, Di Zeo P, Chionne P, Madonna E, Pisani G, Costantino A, Equestre M, Tosti ME, Cenci A, maggiorella MT, Sernicola L, Pontali E, Pansera A, Quattrocchi R, Carbonara S, Signorile F, Surace LA, Federzoni G, Garlassi E, Starnini G, Monarca R, Babudieri S, Rapicetta M, Pompa MG, Caraglia A, Ensoli B, Ciccaglione AR, Buttò S. Correlates of infection and molecular characterization of blood-borne HIV, HCV and HBV infections in HIV-1 infected inmates in Italy: an observational cross-sectional study. *Medicine* 2016;95(44):e5257.

- Sannicolò F, Benincori T, Martinazzo R, Arnaboldi S, Appoloni G, Panigati M, Quartapelle Procopio E, Marino V, Cirilli R, Casolo S, Kutner W, Noworyta K, Pietrzyk-Le A, Iskierko Z, Bartold K. Inherently chiral spider-like oligothiophenes (front cover picture). *Chemistry A European journal* 2016;22(31):10681.
- Sannicolò F, Benincori T, Martinazzo R, Arnaboldi S, Panigati M, Quartapelle Procopio E, Cirilli R, Casolo S, Kutner W, Noworyta K. Inherently chiral spider-like oligothiophenes (Interview). *Chemistry A European journal* 2016;22(31):10685.
- Sannicolò F, Mussini PR, Benincori T, Martinazzo R, Arnaboldi S, Appoloni G, Panigati M, Quartapelle Procopio E, Marino V, Cirilli R, Casolo S, Kutner W, Noworyta K, Pietrzyk-Le A, Iskierko Z, Bartold K. Inherently chiral spider-like oligothiophenes. *Chemistry A European journal* 2016;22:10839-10847.
- Santangelo C, Filesi C, Varì R, Scazzocchio B, Filardi T, Fogliano V, D'Archivio M, Giovannini C, Lenzi A, Morano S, Masella R. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. *Journal of endocrinological investigation* 2016;39(11):1295-1301.
- Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, Masella R. Could gestational diabetes be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *British journal of nutrition* 2016;115(7):1129-1144.
- Santoni D, Paci P, Di Paola L, Giuliani A. Are proteins just coiled cords? Local and global analysis of contact maps reveals the backbone-dependent nature of proteins. *Current protein & peptide science* 2016;17(1):26-29.
- Santoro M, Minichilli F, Linzalone N, Coi A, Maurello MT, Sallese D, Bianchi F. Adverse reproductive outcomes associated with exposure to a municipal solid waste incinerator. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):576-581.
- Saulle E, Petronelli A, Pelosi E, Coppotelli E, Pasquini L, Ilari R, Lo-Coco F, Testa U. PML-RAR alpha induces the down modulation of HHEX: a key event responsible for the induction of an angiogenetic response. *Journal of hematology & oncology* 2016;9:33.
- Savini V, Franco A, Marrollo R, De Filippis R, Consilvio NP, Donati V, Imperi M, Pataracchia M, Santarelli A, Fazii P, Battisti A, Creti R. Sequence type 17 *Streptococcus agalactiae* with unusual 'shell-like' phenotype was detected with Xpert® GBS assay. *International journal of clinical and experimental medicine* 2016;9(2):3804-3807.
- Savini V, Marrollo R, De Filippis R, D'Incecco E, Imperi M, Pataracchia M, Fusilli P, Coclite E, D'Incecco C, Fazii P, Creti R. CAMP-negative Group B *Streptococcus* went unrecognized with Cepheid GeneXpert but was detected by Liofilchem Chromatic StrepB. *International journal of clinical and experimental pathology* 2016;9(11):12017-12020.
- Scafato E, Testino G, Pezzilli R, Caputo F, Patussi V, Cimarosti P, Greco G, Macciò L, Rossin MR, Parisi M, Mioni D, Balbinot P, Zanesini F, Fanucchi T, Arricò S, Bottaro L. Insufficienza pancreatica cronica alcol-correlata: indagine della letteratura e proposta di un percorso assistenziale diagnostico terapeutico (PDTA). *Alcologia* 2016;(25-27):14-26.
- Scalfaro C, Iacobino A, Grande L, Morabito S, Franciosa G. Effects of megaplasmid loss on growth of neurotoxic Clostridium butyricum strains and botulinum neurotoxin type E expression. *Frontiers in microbiology* 2016;7:217.
- Scarpitta MA, Mastrilli V, Manicardi E, Lastretti M, Giordano R, Bonfadini S, Chiavetta A, Di Bernardino P, Ercoli A, Lambiase C, Leotta S, Minardi V, Spizzichino L, Visalli N. Health literacy in diabetologia: un tassello chiave nel puzzle educativo. *Journal of AMD* 2016;9(14):236-247.
- Scaturro M, Fontana S, Dell'eva I, Helfer F, Marchio M, Stefanetti MV, Cavallaro M, Miglietta M, Montagna MT, De Giglio O, Cuna T, Chetti L, Bucci Sabattini MA, Viggiani M, Stenico A, Romanin E, Bonanni E, Ottaviano C, Franzin L, Avanzini C, Demarie V, Corbella M, Cambieri P, Marone P, Rota MC, Bella A, Ricci ML. A multicenter study of viable PCR using propidium monazide to detect *Legionella* in water samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2016;85(3):283-288.
- Schaumann D, Putievsky PN, Date K, Kalay YE. A study of human behavior simulation in architectural design for healthcare facilities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(1):24-32.
- Schmidt M, Brandweina C, Luoni A, Sandrini P, Calzoni T, Deuschle M, Cirulli F, Riva MA, Gass P. Morc1 knockout evokes a depression-like phenotype in mice. *Behavioural brain research* 2016;296:7-14.
- Sciamanna I, De Luca C, Spadafora C. The reverse transcriptase encoded by LINE-1 retrotransposons in the genesis, progression and therapy of cancer. *Frontiers in chemistry* 2016;4:6.

- Scirocco A, Matarrese P, Carabotti M, Ascione B, Malorni W, Severi C. Cellular and molecular mechanisms of phenotypic switch in gastrointestinal smooth muscle. *Journal of cellular physiology* 2016;231(2):295-302.
- Scorzolini L, Mengoni F, Mastroianni CM, Baldan R, Cirillo DM, De Giusti M, Marinelli L, Cottarelli A, Fattorini L, Vullo V. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* in a teaching hospital: importance of strictly following decontamination procedures and emerging issues concerning sterilization. *New microbiologica* 2016;39(1):25-34.
- Scotti R, Nicolini L, Gabbianelli R. *sodC* genes expression in *Escherichia coli* O157:H7 strains. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):309-312.
- Scribano D, Damico R, Ambrosi C, Superti F, Marazzato M, Conte MP, Longhi C, Palamara AT, Zagaglia C, Nicoletti M. The *Shigella flexneri* OmpA amino acid residues 188EVQ190 are essential for the interaction with the virulence factor PhoN2. *Biochemistry and biophysics reports* 2016;8:168-173.
- Semprucci E, Tocci P, Cianfrocca R, Sestito R, Caprara V, Vegliione M, Di Castro V, Spadaro F, Ferrandina G, Bagnato A, Rosanò L. Endothelin A receptor drives invadopodia function and cell motility through the  $\beta$ -arrestin/PDZ-RhoGEF pathway in ovarian carcinoma. *Oncogene* 2016;35(26):3432-3442.
- Sepe-Monti M, Vanacore N, Bartorelli L, Tognetti A, Giubilei F, Savvy Caregiver Study Group. The savvy caregiver program: a probe multicenter randomized controlled pilot trial in caregivers of patients affected by Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2016;54(3):1235-1246.
- Serafini B, Rosicarelli B, Veroni C, Zhou L, Reali C, Aloisi F. ROR $\gamma$ t expression and lymphoid neogenesis in the brain of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2016;75(9):877-88.
- Settimi L, Orford R, Davanzo F, Hague C, Desel H, Pelclove D, Dragelyte G, Mathieu-Nolf M, Adams R, Duarte-Davidson R. Development of new categorization system for pesticides exposure to support harmonized reporting between EU Member States. *Environment international* 2016;91:332-340.
- Sferra A, Baillat G, Rizza T, Barresi S, Flex E, Tasca G, D'Amico A, Bellacchio E, Ciolfi A, Caputo V, Cecchetti S, Torella A, Zanni G, Diodato D, Piermarini E, Niceta M, Coppola A, Tedeschi E, Martinelli D, Dionisi-Vici C, Nigro V, Dallapiccola B, Compagnucci C, Tartaglia M, Haase G, Bertini E. TBCE mutations cause early-onset progressive encephalopathy with distal spinal muscular atrophy. *American journal of human genetics* 2016;99(4):974-983.
- Sicca F, Ambrosini E, Marchese M, Sforna L, Servettini I, Valvo G, Brignone MS, Lanciotti A, Moro F, Grottesi A, Catacuzzeno L, Baldini S, Hasan S, D'Adamo MC, Franciolini F, Molinari P, Santorelli FM, Pessia M. Gain-of-function defects of astrocytic Kir4.1 channels in children with autism spectrum disorders and epilepsy. *Scientific reports* 2016;6:34325.
- Signore M, Buccarelli M, Pillozzi E, De Luca G, Cappellari M, Fanciulli M, Goeman F, Melucci E, Biffoni M, Ricci-Vitiani L. UCN-01 enhances cytotoxicity of irinotecan in colorectal cancer stem-like cells by impairing DNA damage response. *Oncotarget* 2016;Epub 2016 Jun 6:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9859>.
- Silano M. Convegno Allergie, intolleranze e celiachia: tra verità scientifiche e falsi miti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 maggio 2016. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(6):9-10.
- Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Hur Y, Yokoyama Y, Honda C, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *American journal of clinical nutrition* 2016;104(2):371-379.
- Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Hur Y, Yokoyama Y, Honda C, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *American journal of clinical nutrition* 2016;104(2):371-379.
- Silvestri PR, Chiarotti F, Baglioni V, Neri V, Cardona F, Cavanna AE. A preliminary examination of self-concept in older adolescents and young adults with Gilles de la Tourette syndrome. *European journal of paediatric neurology* 2016;Epub 2016 Dec 18:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.12.006>.
- Silvestri PR, Chiarotti F, Baglioni V, Neri V, Cardona F, Cavanna EA. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette syndrome at the transition between adolescence and adulthood. *Neurological sciences* 2016;

- Simonelli V, Leuzzi G, Basile G, D'Errico MR, Fortini P, Franchitto A, Viti V, Brown AR, Parlanti E, Pascucci B, Palli D, Giuliani A, Palombo F, Sobol RW, Dogliotti E. Crosstalk between mismatch repair and base excision repair in human gastric cancer. *Oncotarget* 2016;8(49):84827-84840.
- Solano P, Ustulin M, Pizzorno E, Vichi M, Pompili M, Serafini G, Amore M. A Google-based approach for monitoring suicide risk. *Psychiatry research* 2016;246:581-586.
- Sorice M, Buttari B, Capozzi A, Profumo E, Facchiano F, Truglia S, Recalchi S, Alessandri C, Conti F, Misasi R, Valesini G, Riganò R. Antibodies to age-β2 glycoprotein I in patients with anti-phospholipid antibody syndrome. *Clinical and experimental immunology* 2016;184(2):174-182.
- Sorrentino E, Vona R, Monterosso D, Giammarioli AM. Gender issues on occupational safety and health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):190-197.
- Soskolne CL. Ethical aspects of epidemiological research in contaminated sites. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):483-487.
- Spagnoli D, Caputo M, Suglia A. Promuovere scelte salutari in età evolutiva: obiettivo spuntino. Regione Piemonte 2008-14. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(2):i-iii.
- Spangrude GJ, Lewandowski D, Martelli F, Marra M, Zingariello M, Sancillo L, Rana RA, Migliaccio AR. P-selectin sustains extramedullary hematopoiesis in the Gata1(low) model of myelofibrosis. *Stem cells* 2016;34(1):67-82.
- Specchia ML, de Belvis AG, Parente P, Avolio M, Ricciardi W, Damiani G. "Wind of change": the role of human centered healthcare factors in the implementation of clinical governance in an Italian university teaching hospital. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):281-288.
- Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection. *Therapeutic advances in infectious disease* 2016;3(1):23-42.
- Spinello C, Laviola G, Macrì S. Pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections and Tourette's syndrome in preclinical studies. *Frontiers in neuroscience* 2016;10:310.
- Spugnini EP, Azzarito T, Fais S, Fanciulli M, Baldi A. Electrochemotherapy as first line cancer treatment: experiences from veterinary medicine in developing novel protocols. *Current cancer drug targets* 2016;16(1):43-52.
- Squarcina L, Fagnani C, Bellani M, Altamura C, Brambilla P. Twin studies for the investigation of the relationships between genetic factors and brain abnormalities in bipolar disorder. *Epidemiology and psychiatric sciences* 2016;25(6):515-520.
- Stack S, Laubepin F, Vichi M, Minelli G, Lester D, Ferracuti S, Girardi P, Pompili M. Economic deprivation as a predictor of the direction of lethal violence: an analysis of Italian provinces. *Archives of suicide research* 2016;20(3):483-487.
- Stefanelli P, Buttinelli G, Rezza G. Poliomyelitis: residual hurdles to global eradication. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):469-471.
- Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Ciammaruconi A, Balocchini E, Anselmo AP, Azzari C, Rossolini GM, Vacca P, Fortunato A, Palozzi A, Fillo S, Lista F, Moriondo M, Nieddu F, Rezza G. Genome-based study of a spatio-temporal cluster of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C, clonal complex 11. *Journal of infection* 2016;73(2):136-144.
- Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, Fazio C, Neri A, Vacca P, Voller F, D'Ancona F, Guerra R, Iannazzo S, Pompa MG, Rezza G. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(12):30176.
- Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, Fazio C, Neri A, Vacca P, Voller F, D'Ancona F, Guerra R, Iannazzo S, Pompa MG, Rezza G. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C/clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(12):30176.
- Stefanelli P, Neri A, Tanabe M, Fazio C, Massari P. Typing and surface charges of the variable loop regions of PorB from *Neisseria meningitidis*. *IUBMB Life* 2016;68(6):488-495.
- Stellacci E, Onesimo R, Bruselles A, Pizzi S, Battaglia D, Leoni C, Zampino G, Tartaglia M. Congenital immunodeficiency in an individual with Wiedemann-Steiner syndrome due to a novel missense mutation in *KMT2A*. *American journal of medical genetics. Part A* 2016;170(9):2389-2393.
- Stojanovska ZA, Zunic ZS, Bossew P, Bochicchio F, Carpentieri C, Venoso G, Mishra R, Rout RP, Sapra BK, Burghel BD, Cucos-Dinu A, Boev B, Cosma C. Results from time integrated measurements of indoor radon,



- thoron and their decay product concentrations in schools in the Republic of Macedonia. *Radiation protection dosimetry* 2016;162(1-2):152-156.
- Straface E, Vona R, Campesi I, Franconi F. Mitochondria can orchestrate sex differences in cell fate of vascular smooth muscle cells from rats. *Biology of sex differences* 2016;6:34.
- Strano S, Fanciulli A, Rizzo M, Marinelli P, Palange P, Tiple D, De Vincentis G, Calcagnini G, Censi F, Meco G, Colosimo C. Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: a multi-modality assessment. *Journal of the neurological sciences* 2016;370:251-255.
- Strazzullo P, Giampaoli S, Iacoviello L, Rossi L, Veglio F, Zoccali C. Sodium and cardiovascular disease [letter]. *Lancet* 2016;388(10056):2111.
- Stroehlein AJ, Young ND, Korhonen PK, Chang BCH, Sternberg PW, La Rosa G, Pozio E, Gasser RB. Analyses of compact Trichinella kinomes reveal a MOS-like protein kinase with a unique N-terminal domain. *G3-genes genomes genetics* 2016;6(9):2847-2856.
- Suarez-Cortés P, Sharma V, Bertuccini L, Costa G, Bannerman N, Sannella AR, Williamson KC, Klemba M, Levashina EA, Lasonder E, Alano P. Comparative proteomics and functional analysis reveal a role of *P. falciparum* osmiophilic bodies in malaria parasite transmission. *Molecular and cellular proteomics* 2016;Epub 2016 Jul 18: <http://dx.doi.org/10.1074/mcp.M116.060681>.
- Taglieri FM, Fanales BE, Santi F, Gallo P, Colucci A, Luzi AM. Information needs of young Italians accessing the AIDS/STI Helpline at the Italian National Institute of Health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):289-294.
- Tancioni L, Caprioli R, Dawood Al-Khafaji AH, Mancini L, Boglione C, Ciccotti E, Cataudella S. Anthropogenic threats to fish of interest in aquaculture: gonad intersex in a wild population of thinlip grey mullet *Liza ramada* (Risso, 1827) from a polluted estuary in central Italy. *Aquaculture research* 2016;47:1670-1674.
- Tartaglione AM, Armida M, Potenza R, Pezzola A, Popoli P, Calamandrei G. Aberrant self-grooming as early marker of motor dysfunction in a rat model of Huntington's disease. *Behavioural brain research* 2016;313:53-57.
- Tassinari R, Narciso L, La Rocca C, Tait S, Martinelli A, Di Virgilio A, Valeri M, Deodati A, Carli F, Maranghi F. Juvenile rodent toxicological study to evaluate the effect of exposure to BPA and DEHP mixtures derived from the Italian children biomonitoring study LIFE PERSUADED [abstract]. *Reproductive toxicology* 2016;64(Sep):43.
- Taylor A, Barlow N, Day MP, Hill S, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update: review of advances in the analysis of clinical and biological materials, foods and beverages 2016. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2016;31:554-596.
- Tchidjou HK, Vescio MF, Sanou Sobze M, Souleyman A, Stefanelli P, Mbabia A, Moussa I, Gentile B, Colizzi V, Rezza G. Low vaccine coverage among children born to HIV infected women in Niamey, Niger. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(2):540-544.
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. IL-3 receptor alpha chain is a biomarker and a therapeutic target of myeloid neoplasms. *Journal of molecular biomarkers & diagnosis* 2016;7(2):1000274.
- Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. *Experimental hematology* 2016;44(7):540-560.
- Testa U, Saulle E, Castelli G, Pelosi E. Endothelial progenitors cells in hematologic malignancies. *Stem cell investigation* 2016;3:26.
- Testai E, Buratti FM, Funari E, Manganelli M, Vichi S, Arnich N, Biré R, Fessard V, Sialehaamo A. Review and analysis of occurrence, exposure and toxicity of cyanobacteria toxins in food. *EFSA Supporting publications* 2016;13(2).
- Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, Bernauer U, Piersma AH, De Jong WH, Gulliksson H, Sharpe RM, Schubert D, Rodríguez-Farre E. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update). *Regulatory toxicology and pharmacology* 2016;76:209-210.
- Testai E, Hartemann P, Rodríguez-Farre E, Rastogi SC, Bustos J, Gundert-Remy U, Hensten A, Kopperud HM, Olea N, Piersma AH, De Jong WH. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2016;79:106-107.

- Testai E, Scardala S, Vichi S, Buratti FM, Funari E. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. *Critical reviews in toxicology* 2016;46(5):385-419.
- Testino G, Leone S, Patussi V, Scafato E, Borro P. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and proposal of treatment. *Minerva medica* 2016;107(6):413-426.
- Testino G, Patussi V, Balbinot P, Scafato E. Alcol e cancro: un problema sottovalutato nei programmi di prevenzione [letter]. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(6):386.
- Tjon-Kon-Fat R, Meerhoff TJ, Nikisins S, Pires J, Pereyaslov D, Gross D, Brown CS, WHO European Region Influenza Network. The potential risks and impact of the start of the 2015–2016 influenza season in the WHO European Region: a rapid risk assessment. *Influenza and other respiratory viruses* 2017;10(4):236–246.
- Toccaceli V, Brescianini S, Fagnani C, Gigantesco A, D’Abramo F, Stazi MA. What potential donors in research biobanking want to know: a large population study of the Italian Twin Registry. *Biopreservation and biobanking* 2016;14(6):456-463.
- Tolonen H, Giampaoli S, Kuulasmaa K, Mindell JS, Männistö S, Dias CM, Koponen P, EHES Pilot Project. Blood pressure profiles, and awareness and treatment of hypertension in Europe results from the EHES Pilot Project. *Public health* 2016;135:135-139.
- Toma L, Catalani M, Catalano A, Goffredo M, Romi R, Di Luca M. Finding of Anopheles (Anopheles) hyrcanus (Pallas, 1771) (Diptera, Culicidae) during the entomological surveillance for West Nile disease in Umbria, Italy. *Veterinaria italiana* 2016;Epub 2016 Aug 3:<http://dx.doi.org/10.12834/VetIt.668.3283.3>.
- Toma L, Severini F, Romi R, Di Luca M. Preliminary study on two colour patterns in Ochlerotatus caspius (Pallas, 1771) (Diptera, Culicidae). *Veterinaria italiana* 2016;Epub 2016 Aug 3:<http://dx.doi.org/10.12834/VetIt.598.2877.3>.
- Tommasino C, Gambardella L, Buoncervello M, Griffin RJ, Golding BT, Alberton M, Macchia D, Spada M, Cerbelli B, D’Amati G, Malorni W, Gabriele L, Giammarioli AM. New derivatives of the antimalarial drug Pyrimethamine in the control of melanoma tumor growth: an *in vitro* and *in vivo* study. *Journal of experimental & clinical cancer research* 2016;35(1):137.
- Toni F. La rete Bibliosan e il suo ruolo nel panorama della ricerca biomedica. *Biblioteche oggi* 2016;34(gen-feb):48-51.
- Torre M, Luzi I, Bellino S, Ceccarelli S, Romanini E. Convegno Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP). Epidemiologia di qualità al servizio dell’ortopedico. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7 luglio 2016. *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(9):15-17.
- Torre M, Romanini E, Comitato scientifico del Progetto RIAP. Registro Italiano ArtroProtesi: un modello da esportare? *Recenti progressi in medicina* 2016;107(5):218-224.
- Tosone G, Mascolo S, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Tosti ME, Ciccaglione AR, Martucci F, Liberti A, Iannece MD, Orlando R. A family cluster of hepatitis A virus due to an uncommon IA strain circulating in Campania (southern Italy), not associated with raw shellfish or berries: a wake-up call to implement vaccination against hepatitis A? *Le infezioni in medicina* 2016;3:230-233.
- Tosoni A, Mirijello A, Ciervo A, Mancini F, Rezza G, Damiano F, Cauda R, Gasbarrini A, Addolorato G, Internal Medicine Sepsis Study Group. Human Rickettsia aeschlimannii infection: first case with acute hepatitis and review of the literature. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20(12):2630-2633.
- Tosti ME, Alfonsi V, Lacorte E, Mele A, Galli C, Zanetti AR, Romanò L, SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis B after the implementation of universal vaccination in Italy: results from a 22-years surveillance (1993-2014). *Clinical infectious diseases* 2016;62(11):1412-1418.
- Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller CA, Desandes E, Maule MM, Merletti F, Gatta G, EURO CARE-5 Working Group. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet oncology* 2016;17(7):896-906.
- Trapani S, Morabito V, Oliveti A, Peritore D, Rizzo A, Cacciotti A, Gaeta A, Montemurro A, Rizzato L, Nanni Costa A. Liver allocation in urgent MELD score =30: the Italian experience. *Transplantation proceedings* 2016;48(2):299-303.
- Traversa G, Masiero L, Sagliocca L, Trotta F. Italian program for independent research on drugs: 10 years follow-up of founded studies in the area of rare diseases. *Orphanet journal of rare diseases* 2016;11:36.

- Traversa G, Trotta F. Studi testa a testa per capire se il nuovo è innovativo: il caso del fattore VIII. *Ricerca & pratica* 2016;32(4):164-165.
- Traversa G. Chiarire il ruolo della Real World evidence. *Ricerca & pratica* 2016;32(3):129-130.
- Traversa G. Generici e mercato. *Ricerca & pratica* 2016;32(2):78-79.
- Traversa G. Non servono sconti sull'efficacia. *Ricerca & pratica* 2016;32(5):229.
- Traversa G. Società scientifiche e norme sulle linee guida. *Ricerca & pratica* 2016;32(1):16-17.
- Trifirò G, Bruno M, Barbaro E, Gambaro A, Vita V, Clausi MT, Franchino C, Palumbo MP, Floridi F, De Pace R. Monitoring and evaluation of contamination by microcystins in lake Occhito. *JSM biotechnology and biomedical engineering* 2016;3(5):1069.
- Tripi F, Finarelli AC, Bedeschi E, Naldi A, Grazi G, Mazzoni G. Prescrizione dell'esercizio fisico nella Regione Emilia-Romagna: da progetto pilota ad attività integrata. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(5):iii-iv.
- Trotta F, Da Cas R, Bella A, Santuccio C, Salmaso S. Intussusception hospitalizations incidence in the pediatric population in Italy: a nationwide cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42(1):89.
- Tumolskaya NI, Pozio E, Rakova VM, Supriaga VG, Sergiev VP, Morozov EN, Morozova LF, Rezza G, Litvinov SK. *Dirofilaria immitis* in a child from the Russian Federation. *Parasite* 2016;23:37.
- Ursu SC, Pannoza F, Palmieri L, Vestri A, Lo Noce C, Giampaoli S. Incidenza di malattie cardiovascolari maggiori e tumori nella coorte longitudinale del Progetto MATISS in persone con differente profilo di rischio cardiovascolare. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(6):433-438.
- Vadrucchi M, Esposito G, Ronsivalle C, Cherubini R, Marracino F, Montereali RM, Picardi L, Piccinini M, Pimpinella M, Vincenti MA, De Angelis C. Calibration of GafChromic EBT3 for absorbed dose measurements in 5 MeV proton beam and 60Co x-rays. *Medical physics* 2016;42(8):4678-4684.
- Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, Rafanelli D, Antonioli P, Lisanti M, Andreani L, Basso L, Velati C, Grazzini G, Liumbruno GM. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood transfusion* 2016;14(1):23-65.
- Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Rizzo C, Gherasim AM, Horváth JK, Domegan L, Pitigoi D, Machado A, Paradowska-Stankiewics I, Bella A, Larrauri A, Ferenczi A, O' Donell J, Lazar M, Pechirra P, Korczyńska M, Pozo F, Moren A, I-MOVE multicentre case-control team. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. *Eurosurveillance* 2016;21(7):30139.
- Valent F. Uso del sistema informativo sanitario del Friuli Venezia Giulia per la costruzione di un registro regionale dei soggetti con diabete mellito. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(10):iii-iv.
- Valenti A, Gagliardi D, Fortuna G, Iavicoli S. Towards a greener labour market: occupational health and safety implications. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):415-423.
- Vallino Costassa E, Iulini B, Mazza M, Acutis P, Maurella C, Meloni D, Pautasso A, Capucci L, Bozzetta E, Simmons MM, Zanusso G, Pocchiari M, Corona C, Casalone C. Pathogenesis and transmission of classical and atypical BSE in cattle. *Food safety* 2016;4(4):130-134.
- Van Dorp SM, Notermans DW, Alblas J, Gastmeier P, Mentula S, Nagy E, Spigaglia P, Ivanova K, Fitzpatrick F, Barbut F, Morris T, Wilcox MH, Kinross P, Suetens C, Kuijper EJ, European Clostridium difficile Infection Surveillance Network (ECDIS-Net) project. Survey of diagnostic and typing capacity for Clostridium difficile infection in Europe, 2011 and 2014. *Eurosurveillance* 2016;21(29):30292.
- Van Voorhis WC, Adams JH, Adelfio R, Ahyong V, Akabs MH, Alano P, et al, Camarda G, Silvestrini F. Open-source drug discovery with the Malaria Box compound collection for neglected diseases and beyond. *PLoS pathogens* 2016;12(7):e1005763.
- Vanacore N, Rastelli E, Antonini G, Bianchi MLE, Botta A, Bucci E, Casali C, Costanzi-Porrini S, Giacanelli M, Gibellini E, Modoni A, Novelli G, Pennisi EM, Petrucci A, Piantadosi C, Silvestri G, Terracciano C, Massa R. An age-standardized prevalence estimate and a sex and age distribution of Myotonic Dystrophy types 1 and 2 in the Rome Province, Italy. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):191-197.
- Vanni F, Scaini F, Beccaloni E. Agricultural areas in potentially contaminated sites: characterization, risk, management. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(4):500-504.

- Vannini E, Olimpico F, Middei S, Ammassari-Teule M, de Graaf EL, McDonnell L, Schmidt G, Fabbri A, Fiorentini C, Baroncelli L, Costa M, Caleo M. Electrophysiology of glioma: a Rho GTPase-activating protein reduces tumor growth and spares neuron structure and function. *Neuro-oncology* 2016;18(12):1634-1643.
- Vari R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella B. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):158-166.
- Vaselli GM, Farina B, Pupella S, Chelucci C, Grazzini G, Liunbruno GM. Autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale delle strutture trasfusionali italiane: percorsi istituzionali [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s347.
- Vasquez-Martin A, Anatskaya O, Giuliani A, Erenpreisa J, Huang S, Salmina K, Inashkina I, Huna A, Nikolsky NN, Vinogradov AE. Somatic polyploidy is associated with the upregulation of c-MYC interacting genes and EMT-like signature. *Oncotarget* 2016;7(46):75235-75260.
- Valava E, Passariello C, Pepi F, Colone M, Garzoli S, Ragno R, Pirolli A, Stringaro A, Angiolella L. Antibacterial activity of essential oils mixture against PSA. *Natural product research* 2016;30(4):412-418.
- Vella S, Wilson D. From Durban to Durban: end of AIDS further than hoped. *Lancet HIV* 2016;3(9):e403-405.
- Veltro F, Ialenti V, Morales-Garcia MA, Gigantesco A. Indice di Intelligenza Emotiva: uno strumento per la valutazione di routine dei programmi di promozione della salute mentale nelle scuole. *Rivista di psichiatria* 2016;51(5):197-205.
- Veneroni S, Dugo M, Daidone MG, Iorio E, Valeri B, Pincirolì P, De Bortoli M, Marchesi E, Miodini P, Taverna E, Ricci A, Canevari S, Pelosi G, Bongarzone I. Applicability of under vacuum fresh tissue sealing and cooling to omics analysis of tumor tissues. *Biopreservation and biobanking* 2016;14(6):480-490.
- Venoso G, Ampollini M, Antignani S, Carpentieri C, Bochicchio F. In-field evaluation of the impact of ageing and fading effects on annual radon concentration measurements for two different techniques. *Journal of radiological protection* 2016;36(4):922-933.
- Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, Trotta M, Rizzo C, Mantella A, Rezza G, Bartoloni A. Authors' reply: diagnostic challenges to be considered regarding Zika virus in the context of the presence of the vector *Aedes albopictus* in Europe [letter]. *Eurosurveillance* 2016;21(10):30163.
- Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, Trotta M, Rizzo C, Rezza G, Bartoloni A. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Eurosurveillance* 2016;21(8):30148.
- Veras M, Kairy D, Rogante M, Giacomozzi C. Outcome measures in tele-rehabilitation and virtual reality for stroke survivors: protocol for a scoping review. *Global journal of health science* 2016;8(1):79-82.
- Veronesi G, Ferrario M, Kuulasmaa K, Bobak M, Chambless LE, Salomaa V, Soderberg S, Pajak A, Jørgensen T, Amouyel P, Arveiler D, Drygas W, Ferrieres J, Giampaoli S, Kee F, Iacoviello L, Maljutina S, Peters A, Tamosiunas A, Tunstall-Pedoe H, Cesana G. Educational class inequalities in the incidence of coronary heart disease in Europe. *Heart* 2016;102(12):958-965.
- Veronesi G, Tunstall-Pedoe H, Ferrario M, Kee F, Kuulasmaa K, Chambless LE, Amouyel P, Arveiler D, Bobak M, Ferrieres J, Giampaoli S, Jørgensen T, Peters A, Salomaa V, Soderberg S, Tamosiunas A, Cesana G, MORGAM Project. Combined effect of educational status and cardiovascular risk factors on the incidence of coronary heart disease and stroke in European cohorts: implications for prevention. *European journal of preventive cardiology* 2016;2016 Nov 11:<http://dx.doi.org/10.1177/2047487316679521>.
- Verrusio W, Andreozzi P, Renzi A, Martinez A, Longo G, Musumeci M, Cacciafesta M. Efficacy and safety of spinning exercise in middle-aged and older adults with metabolic syndrome: randomized control trial. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(2):295-300.
- Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature reviews urology* 2016;13(7):379-386.
- Vetrugno V. From BSE man-made disaster to vCJD epidemic risk: a look back and a look forward: the need to translate the scientific complexity and uncertainty into effective policy-making decisions. *Clinical research in infectious diseases* 2016;3(1):1021.
- Vichi S, Buratti FM, Funari E, Scardala S, Manganelli M, Testai E. Le cianotossine come contaminanti emergenti delle matrici alimentari: il progetto OC/EFSA/SCER/2014/04. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(5):3-7.

- Vila J, Sáez-López E, Johnson J, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez-Baño J, Baquero F, Soto SM. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS microbiology reviews* 2016;40:437-463.
- Villa L, Feudi C, Fortini D, Iacono M, Bonura C, Endimiani A, Mammina C, Carattoli A. Complete genome sequence of KPC-3- and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 307. *Genome announcements* 2016;4(2):e00213-16.
- Vincentini O, Izzo M, Maialetti F, Gonnelli E, Neuhold S, Silano M. Risk of cross-contact for gluten-free pizzas in shared-production restaurants in relation to oven cooking procedures. *Journal of food protection* 2016;79(9):1642-1646.
- Vita MG, Tiple D, Bizzarro A, Ladogana A, Colaizzo E, Capellari S, Rossi M, Parchi P, Masullo C, Pocchiari M. Patient with rapidly evolving neurological disease with neurological lesions of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body dementia, chronic subcortical vascular encephalopathy and meningothelial meningioma. *Neuropathology* 2016;Epub 2016 Sep 16: <http://dx.doi.org/10.1111/neup.12343>.
- Vittorio P, Dinicola S, Giuliani A, Harrath AH, Alwasel SH, Tartaglia F, Cucina A, Bizzarri M. A randomized pilot study of Inositol in association with Betaine and Boswellia in management of mastalgia and benign breast lump in premenopausal women. *Breast cancer research* 2016;10:37-43.
- Volpe G, Delibato E, Fabiani L, Pucci E, Piermarini S, D'Angelo AM, Capuano F, De Medici D, Palleschi G. Development and evaluation of an ELIME assay to reveal the presence of Salmonella in irrigation water: comparison with Real-Time PCR and the standard culture method. *Talanta* 2016;149:202-210.
- Vonesch N, D'Ovidio MC, Melis P, Remoli ME, Ciufolini MG, Tomao P. Climate change, vector-borne diseases and working population. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52(3):397-405.
- Vuotto C, Moura I, Barbanti F, Donelli G, Spigaglia P. Subinhibitory concentrations of metronidazole increase biofilm formation in *Clostridium difficile* strains. *Pathogens and disease* 2016;74(2):ftv14.
- Wasels F, Barbanti F, Spigaglia P. Draft genome sequence of the *Clostridium difficile* strain IT1118, an epidemic isolate belonging to the emerging PCR-ribotype 018. *Genome announcements* 2016;4(4):e00717-16.
- Wells L, Hardie L, Williams C, White K, Liu Y, De Santis B, Debegnach F, Moretti G, Greetham S, Brera C, Rigby A, Atkin S, Sathyapalan T. Determination of Deoxynivalenol in the urine of pregnant women in the UK. *Toxins* 2016;8(11):E306.
- Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A, Yngve A, Lissner L, Spiroski I, Farrugia Sant'Angelo V, Pérez-Farinós N, Martos E, Heinen M, Kunesová M, Rito AI, Hovengen R, Starc G, Duleva V, Pudule I, Petrauskiene A, Braeckelvel L, Hassapidou M, Breda J, van't Veer P. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: impact of type of clothing worn during anthropometric measurements and timing of the survey on weight and body mass index outcome measures in 6-9-year-old children. *Epidemiology research international* 2016;2016:5130317.
- Wilkinson DE, Seiz PL, Schüttler CG, Gerlich WH, Glebe D, Scheiblaue H, Nick S, Chudy M, Dougall T, Stone L, Heath AB, Collaborative Study Group. International collaborative study on the 3rd WHO International Standard for hepatitis B surface antigen. *Journal of clinical virology* 2016;82:173-180.
- Zaami S, De-Giorgio F, Marinelli E, Pellegrini M, Pichini S, Busardò FP. Myocardial bridging and ecstasy: a fatal combination involving a 22 year-old male. *International journal of cardiology* 2016;220:835-836.
- Zammarchi L, Fortuna C, Venturi G, Rinaldi F, Capobianco T, Remoli ME, Rossolini GM, Rezza G, Bartoloni A. Recent Chikungunya virus infection in 2 travelers returning from Mogadishu, Somalia, to Italy, 2016 [letter]. *Emerging infectious diseases* 2016;22(11):2025-2027.
- Zanusso G, Monaco S, Pocchiari M, Caughey B. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature reviews neurology* 2016;12(7):427.
- Zeuner A. La bioetica nel Centro Nazionale per l'Health Technology Assessment dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(5):8-9.
- Zeuner A. Prezzo dei farmaci e sostenibilità: venti di cambiamento nel cuore della politica sanitaria? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(7-8):8-9.
- Zito A, Bromuro C, Mandili G, Chiani P, Horenstein AL, Malavasi F, Cauda R, Cassone A, Torosantucci A. A murine, bispecific monoclonal antibody simultaneously recognizing  $\beta$ -Glucan and MP65 determinants in *Candida* species. *PLoS One* 2016;11(2):e0148714.

- Zona A, Fazzo L, Binazzi A, Bruno C, Corfiati M, Comba P, Conti S, Menegozzo S, Nicita C, Pasetto R, Pirastu R, Marinaccio A, Gruppo di lavoro SENTIERI-ReNaM. Progetto SENTIERI-ReNaM: discussione e considerazioni conclusive. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):105-108.
- Zona A, Fazzo L, Binazzi A, Bruno C, Corfiati M, Marinaccio A, ed. SENTIERI-Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento: l'incidenza del mesotelioma. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):1-116.
- Zoratto F, Laviola G, Adriani W. The subjective value of probabilistic outcomes: impact of reward magnitude on choice with uncertain rewards in rats. *Neuroscience letters* 2016;617:225-231.
- Zornetta I, Azarnia Tehran D, Arrigoni G, Anniballi F, Bano L, Leka O, Zanotti G, Binz T, Montecucco C. The first non Clostridial botulinum-like toxin clones VAMP within the juxtamembrane domain. *Scientific reports* 2016;6:30257.
- Zucchetto A, Virdone S, Taborelli M, Grande E, Camoni L, Pappagallo M, Regine V, Grippo F, Polesel J, Dal Maso L, Suligo B, Frova L, Serraino D. Non-AIDS defining cancer mortality: emerging patterns in the late HAART era. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2016;73(2):190-196.
- Zuena AR, Zinni M, Giuli C, Cinque C, Alemà GS, Giuliani A, Catalani A, Casolini P, Cozzolino R. Maternal Exposure to environmental enrichment before and during gestation influences behaviour of rat offspring in a sex-specific manner. *Physiology & behavior* 2016;163:274-287.
- Zuena G, Colace L, Borzi F, Zeuner A. COLOMED: i Paesi del Mediterraneo uniti contro il cancro del colon-retto. Quando la scienza incontra la comunicazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29(11-12):3-6.

## MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

- Annibaldi F, Auricchio B, Calvetti F, Chaves LC, Curianò CM, Ianniello M, De Medici D, Monteleone D, Fiore A, Lena R, Locatelli C, Lonati D, Morini G, Paparella A, Pompa MG, Serio A. *Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico. Versione aggiornata 2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016.
- Arnaud C, Bernard C, Spooof L, Bruno M. Microcystins and nodularins. In: *Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis* Wiley; 2016. p.109-125.
- Barbanti F, Wasels F, Spigaglia P. Transfer of *Clostridium difficile* genetic elements conferring resistance to macrolide-lincosamide-streptograminB (MLSB) antibiotics. In: *Clostridium difficile 2. ed* Springer; 2016.
- Brown P, Cardone F, Meyer R, Pocchiari M. High-pressure inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents (prions) in processed meats. In: Balasubramaniam VM et al, ed. *High pressure processing of food* New York: Springer Science+Business Media; 2016.
- Bruno M, Ploux O, Mejean A, Pawlik-Skowronska B, Furey A. Anatoxin-a, homoanatoxin-a, and natural analogues. In: *Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis* Wiley; 2016. p.139-147.
- Comitato nazionale per la bioetica. *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*. Roma, 17 marzo 2016: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Comitato nazionale per la bioetica; 2016.
- Conti S, Minelli G, Vichi M, Manno V. Impatto delle malattie. In: *Relazione sullo stato sanitario del Paese 2014-2015* Roma: Ministero della Salute. Direzione Generale del sistema informativo e statistico sanitario; 2016.
- Creti R, Gherardi G, Berardi A, Baldassarri L. Pathogenesis of *Streptococcus* in humans. In: Singh SK, ed. *Human emerging and re-emerging infections: bacterial & mycotic infections, Vol. II, 1 Ed*. John Wiley & Sons; 2016.
- David S, Katalinic-Jankovic V, Fattorini L, Cirillo DM. Culture tests for *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: *Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union* Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2016. p.42-53.
- Farisco M, Petrini C. Ethical frameworks and comparative effectiveness research. In: Levy A, Sobolev B, ed. *Comparative effectiveness research in health services* New York: Springer Science+Business Media; 2016. p.7-39.
- Ferrini AM, Appicciafuoco B, Delibato E, Massaro MR, Sonnessa M. Schemi di lavoro per la determinazione di parametri microbiologici di interesse per latte delattosato e prodotti a base di latte delattosato. In: Zavanella M et al., ed. *lactose and gluten-free: alimenti del domani?* Brescia: Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche; 2016. p.183-238.
- Geraci A. Condotta morale e salute: una via di guarigione globale? In: Di Paolo GF, Lombardozzi M, Sponzilli O, ed. *Il nuovo corpo e la mente* Roma: Edizioni mediterranee; 2016. p.161-164.
- Giampaoli S, Stamler J, Bevilacqua F. *Per mantenersi in forma basta poco. Seconda edizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016.
- Graziani C, Losasso C, Luzzi I, Ricci A, Scavia G, Pasquali P. Salmonella. In: *Foodborne diseases 3.ed*. Elsevier; 2016. p.133-169.
- La Rosa G. Papillomavirus. In: *Global Water Pathogen Project. Part 3. Specific Excreted Pathogens: Environmental and Epidemiology Aspects. Section I. Viruses* 2016.
- Mabile L, De Castro P, Bravo E, Parodi B, Thomsen M, Moore S, Cambon-Thomsen A. Towards new metrics for bioresource use. In: Loizides F, Schmidt B, ed. *Positioning and Power in Academic Publishing: Players, Agents and Agendas. Proceedings of the 20. International Conference on Electronic Publishing (ELPub 2016)* Amsterdam: IOS Press; 2016. p.69-74.
- Metcalf JS, Bruno M. Anatoxin-a(S). In: *Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis* Wiley; 2016. p.155-159.
- Minardi V, Ferrante G, Lombardo FL, Maggini M. Lo stato di salute delle persone con diabete. In: Bonora E, Sesti G, ed. *Il diabete in Italia* Bologna: Bononia University Press; 2016. p.385-393.

- Montonen M, Mäkelä P, Scafato E, Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Jones L. Towards a common approach in the use of drinking guidelines to reduce alcohol related harm. In: *Good practice principles for low risk drinking guidelines* Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2016. p.17-33.
- Montonen M, Mäkelä P, Scafato E, Gandin C, Joint Action RARHA's Work Package 5 working group, ed. *Good practice principles for low risk drinking guidelines*. Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2016.
- Pacifici R, Bacosi A, De Luca R, Di Carlo S, Minutillo A, Solimini R, Scaravelli G, Sciotti M, Toth G, Palmi I. *Reporting system doping antidoping 2015*. Roma: Ministero della Salute; 2016.
- Pacifici R, Pichini S, Mortali C, Palmi I, Di Carlo S, Bacosi A, Martucci L, Gori P, Solimini R, Mastrobattista L, Toth G, Minutillo A, Scaravelli G, Martucci P, Di Pirchio R, Fraioli C, Sciotti M, Berretta P, ed. *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; 2016.
- Pecchia I, Anello P, Dini V, Esposito G, Grande S, Palma A, Luciani AM, Balduzzi M, Guidoni L, Viti V, Buccarelli M, Ricci-Vitiani L, Biffoni M, Pallini R, Manna R, Romano F, Stancampiano C, Cirrone G, Cuttone G, Rosi A, Tabocchini MA. Charged particles induced biological effects in glioblastoma stem cells. In: *INFN-LNS Activity Report 2013/2014* Catania: Istituto nazionale di fisica nucleare. Laboratori nazionali del sud; 2016. p.235-237.
- Pegoraro R, Petrini C. Committees: clinical ethics committees. In: Ten Have H, ed. *Encyclopedia of global bioethics, Vol 1* Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2016. p.626-633.
- Petrini C, Comitato nazionale per la bioetica. *Tecnologie dell'informazione e della comunicazione e big data: profili bioetici*. Roma, 25 novembre 2016: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Comitato nazionale per la bioetica; 2016.
- Petrini C. Ethical and deontological issues in paediatric clinical studies. An analysis of documents from national and international institutions. In: Farisco M, Evers K, ed. *Neurotechnology and direct brain communication* Abingdon; New York: Routledge; 2016. p.121-132.
- Petrini C. Rischi da sviluppo. In: Sgreccia E, Tarantino A, ed. *Enciclopedia di bioetica e scienza giuridica, vol X: Pace Robotica* Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane; 2016. p.1043-1057.
- Pizzi E, Spinelli A, Lauria L, Buoncristiano M, Nardone P, Andreozzi S, Battilomo S, ed. *Progetto Sorveglianza bambini 0-2 anni: finalità, metodologia e risultati della sperimentazione*. Roma: 2016.
- Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Galluzzo L, Martire S. Guidelines to support early identification and brief intervention for alcohol use disorders in Europe. In: *Good practice principles for low risk drinking guidelines* Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2016. p.53-61.
- Scafato E. Il bere degli italiani, la consapevolezza delle istituzioni e le iniziative di prevenzione e promozione della salute. In: Modonutti GB, ed. *Fummo, eravamo, siamo e saremo in grado di affiancare i giovani in un progetto di vita più salutare?* Edizioni Goliardiche; 2016. p.115-137.
- Scaturro M, Fontana S, Dell'eva I, Helfer F, Marchio M, Stefanetti MV, Cavallaro M, Miglietta M, Montagna MT, De Giglio O, Cuna T, Chetti L, Bucci Sabattini MA, Carlotti M, Viggiani M, Stenico A, Romanin E, Bonanni E, Ottaviano C, Franzin L, Avanzini C, Demarie V, Corbella M, Cambieri P, Marone P, Rota MC, Bella A, Ricci ML. A multicenter study of viable PCR using propidium monoazide to detect Legionella in water samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2016;85(3):283-288.
- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Controllo e qualità dei dati. Terzo report*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016.
- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. Il dizionario RIAP-DM per identificare e caratterizzare i dispositivi impiantati. In: *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Terzo report. Controllo e qualità dei dati* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016. p.11-22.
- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. Il Progetto RIAP: un modello esportabile. In: *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Terzo report. Controllo e qualità dei dati* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016. p.1-10.
- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. Interventi di artroprotesi, analisi dati RIAP. In: *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Terzo report. Controllo e qualità dei dati* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016. p.99-136.



- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. Interventi di artroprotesi: analisi dati delle schede di dimissione ospedaliera. In: *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Terzo report. Controllo e qualità dei dati* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016. p.29-98.
- Torre M, Bellino S, Luzi I, Ceccarelli S, Salvatori G, Balducci MT, Piffer S, Zanolì G, Romanini E, Boniforti F, Carrani E. Novità dalle istituzioni partecipanti al RIAP. In: *Progetto Registro Italiano ArthroProtesi. Terzo report. Controllo e qualità dei dati* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016. p.23-28.
- Torre M, ed. *Italian Arthroplasty Registry Project. Approaching data quality. Third Report Addendum. English version of tables and figures.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016.
- Torre M, ed. *RIAP. Italian Arthroplasty Registry Project. Towards the operativeness. Second Report Addendum. English version of tables and figures.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2016.
- Vanacore N, Lacorte E, Di Pucchio A. Evidence based medicine (EBM) e riabilitazione. In: Bartolo M, Sandrini G, Smania N, ed. *Metodologia della riabilitazione* Verduci Editore; 2016. p.15-24.
- Vichi S, Buratti FM, Testai E. Microcystins: toxicological profile. In: Gopalakrishnakone P. et al, ed. *Marine and freshwater toxins* Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2016. p.219-236.

## RAPPORTI TECNICI

- Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/20*).
- Abbruzzo A, Fadda S, Abis G, Masia D, Meloni G, Solinas G. Analizzare lo stress legato al lavoro in ambito universitario attraverso modelli grafici. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.64-71.
- Abello G. Applicazione della normativa sui biocidi: criticità e opportunità per l'industria. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.45-48.
- Abenavoli C, Famele M, Fidente RM, de Gennaro G, Palmisani J, Ranzuglia P. Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: ingredienti e contaminanti. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.18-26.
- Abenavoli C, Famele M, Mancinelli R, Polci ML, Spagnolo D, Diecidue R, Mathis F, Draisci R. Sigaretta elettronica: contesto sociale, scenario economico, aspetti legislativi e quadro epidemiologico. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.1-17.
- Alivernini S, Di Prospero Fanghella P, Malaguti Aliberti L, Marcello I, Costamagna F, Famele M, Di Zeo P. Produzione dei liquidi di ricarica: obblighi e buone norme per sicurezza e qualità. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.47-69.
- Alleva E. Presentazione. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.v.
- Ambrosio V, Angelilli AM, Venerosi A. Selettività alimentare e autismo. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.51-63.
- Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*).
- Amoriello T, Aureli G, Belocchi A, Fornara M, Mazzieri G, Ripa C, Quaranta F. Approccio geostatistico al problema del deossinivalenolo nel frumento duro: risultati preliminari. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.9-14.
- Ancona C, Golini MN, Bauleo L, Mataloni F, Forastiere F. Residential cohort studies to address environment and health in industrially contaminated sites. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First plenary conference. Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS 1408) Istituto Superiore di Sanità Rome, October 1-2, 2015 PROCEEDINGS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.36-39.
- Angelilli AM. Disturbi dello spettro autistico e deficit di attenzione e iperattività/impulsività: aspetti neurologici e comportamentali. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*). p.33-44.
- Angelilli AM. Selettività alimentare nei bambini con autismo: aspetti clinici e comportamentali. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.31-37.

- Arduino GM. Ruolo del pediatra nel riconoscimento precoce di disturbo dello spettro autistico e nella comunicazione con la famiglia. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.10-15.
- Armentano A, Summa S, Lo Magro S, Muscarella M. Presenza di aflatoxine B1, B2, G1, G2, in frutta a guscio di origine extra-europea. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.15-18.
- Attias L, Spagnolo D, Abenavoli C, Famele M, Scimonelli L, Draisci R, Cenni A, Aprea MC, de Gennaro G, Palmisani J. Valutazione del rischio di esposizione e protezione del consumatore. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.73-97.
- Aureli G, Belocchi A, Fornara M, Melloni S, Quaranta F. Rilevazione di tossine T2 + HT2 nel frumento duro biologico coltivato in Italia. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.19-23.
- Bagnara S. Postfazione. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.145-146.
- Barbano G, Carniato L, Michielin P. Unità operativa di Treviso. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.77-80.
- Barbano G, Cattaneo M. Applicazione in Italia dell'intervento psicologico di J. Milgrom. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.47-52.
- Bartolucci E, Fratini M, Pascarella F. Caratterizzazione nei siti contaminati. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.13-18.
- Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 27 ottobre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*).
- Bascherini S, Fornarelli L, Iuliano MG, Rubbiani M. Documento orientativo per la classificazione dei prodotti fitosanitari in applicazione al Regolamento (CE) 1272/2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/33*).
- Bascherini S, Fornarelli L. Novità in materia di biocidi e relative ricadute sui presidi medico chirurgici: disinfestanti. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.16-25.
- Battilani P. Utilizzo di agenti di biocontrollo nella prevenzione dello sviluppo di *Aspergillus flavus* e della produzione di aflatoxine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.24-27.
- Beccaloni E, Scaini F. Analisi del rischio nei siti contaminati. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.19-25.
- Belardelli F. Prefazione. In: Di Lonardo A, Bracci L, Pulciani S. Breve storia della ricerca sul cancro: un racconto per educare alla ricerca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Dispense per la scuola 16/1*). p.iii-iv.
- Bella A, Riccardo F, Napoli C, Giambi C, Del Manso M, Dente MG, Declich S, Coulombier D. Handbook on implementing syndromic surveillance in migrant reception/detention centres and other refugee settings. *ECDC technical documents 2016;TQ-06-16-112-EN-N*:
- Bellomo G. Autorizzazione nazionale di un prodotto biocida: aspetti pratici con IUCLID ed R4BP3. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.49-57.

- Bert F, Scaioli G, Conti S, Vichi M, Gualano MR. Ospedalizzazione per disturbi psichici. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane* 2016;218-221.
- Blandino M, Scarpino V, Reyneri A, Vanara F. Effetto del processo molitorio nella ripartizione della moniliformina in mais. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28). p.28-32.
- Bologna E, Gargiulo L, Da Cas R, Pugliese A, Cicala SD, Menniti Ippolito F. Terapie non convenzionali in Italia: diffusione, trend e profilo dei consumatori. In: Costa G, Crialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/26). p.197-207.
- Brachi E. Tools for excellence: strategie e strumenti per trasformare il di-stress in eu-stress. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/21). p.129-132.
- Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28).
- Brera C, Debegnach F, De Santis B, Califano G, Paduano S, Ruocco G. Criteri di attivazione del piano nazionale di controllo ufficiale delle micotossine nei prodotti alimentari. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28). p.33-38.
- Brera C, ed. Premessa. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28). p.v-vi.
- Brera C. Considerazioni generali sulla problematica delle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28). p.1-8.
- Bruno M, Roazzi P, Volpi F, De Pace R, Caroppo C. Database nazionale sulle fioriture algali tossiche. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/8).
- Buzzoni C, Crocetti E. Incidenza dei tumori: fonte dei dati e metodologie da utilizzare. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/9). p.77-79.
- Cabella R. Etichettatura e sommario delle caratteristiche nell'autorizzazione dei prodotti biocidi. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/45). p.41-44.
- Cacioli S, Gustavino B, Marcheggiani S, D'Ugo E, Puccinelli C, Berasi S, Fioramonti I, Chiudioni F, D'Angelo AM, Giuseppetti R, Pierdominici E, Mancini L. Selezione di indicatori nella valutazione della salute degli ecosistemi acquatici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/3).
- Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, Profili S, Chelucci C, Brutti MC, Di Filippo A, Biffoli C, Grazzini G, Liembruno GM. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2011-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/7).
- Carassi M. Comprendere l'economia per realizzare una sostenibilità consapevole. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/21). p.95-99.
- Carere M, Comba P, Conti S, Minelli G, Pitimada M. Caso studio sul sito di interesse nazionale di Crotone. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/9). p.88-97.
- Carere M, Musmeci L, Comba P, Bianchi F, Lepore V, Pillozzi A. Studio per la caratterizzazione su ambiente e salute nei siti contaminati di Gela e Priolo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/35).

- Caristia M. Violenza sui lavoratori da parte di terzi e stress lavoro-correlato. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/21). p.42-44.
- Carle F, Giraldi L, Anessi Pessina E, Battisti A, Burgio A, Cicchetti A, Costa G, Damiani G, Egidi V, Folino-Gallo P, Franco E, Lispi L, Loghi M, Rosano A, Salmaso S, Scafato E, Solipaca A, Turrini A. Descrizione degli indicatori e fonti dei dati. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane* 2016;509-524.
- Caroppo E, Lombardi S, Brogna P, D'Auria R, Bria P. Università cattolica del Sacro Cuore di Roma: il centro HERA e la presa in carico delle mamme straniere. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. *Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/31). p.89-90.
- Caruso A, Scattoni ML. Ipotesi eziologiche alla base dell'autismo. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. *Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/24). p.17-27.
- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. Attività del sistema trasfusionale italiano (2012-2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/32).
- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. Attività del sistema trasfusionale italiano (2015). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/38).
- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Grazzini G, Liumbruno GM. Attività del sistema trasfusionale italiano (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 15/49).
- Cataldi L, Poltronieri E. Terminologia nei processi di approvazione delle sostanze e nell'equivalenza tecnica: definizioni di "fonte", "specificità", "specificità di riferimento" e "fonte di riferimento". In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. *Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi*. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 27 ottobre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/45). p.35-40.
- Cheli F, Dell'Orto V. Micotossine nella feed supply chain: stato dell'arte e prospettive future. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/28). p.39-42.
- Chiarotti F, Scattoni ML, Soldateschi M, Venerosi A. Introduzione. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. *Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/24). p.1-5.
- Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiologia dell'autismo: un'analisi critica. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. *Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/24). p.6-16.
- Colles A, Morrens B, Nelen V, van Larebeke N, Sioen I, Bruckers L, Covaci A, Den Hond E, Paulussen M, Chovanova H, Van Campenhout K, Baeyens W, Loots I, Schoeters G. Raising public awareness concerning consumption of locally grown food influences internal human exposure to chemicals in Belgium. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. *First plenary conference. Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS 1408)* Istituto Superiore di Sanità Rome, October 1-2, 2015 PROCEEDINGS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/27). p.50-53.
- Comba P, Brancati G, De Santis M, Pitimada M. Caso studio sulla Valle dell'Oliva: contaminazione dei suoli. In: Comba P, Pitimada M, ed. *Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/9). p.124-131.
- Comba P, De Santis M, Pitimada M. Caso studio sulle serre calabresi. In: Comba P, Pitimada M, ed. *Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN* 16/9). p.111-123.
- Comba P, Pitimada M, Bartolucci E, Beccaloni E, Brancati G, Buzzoni C, Carere M, Conti S, Costabile S, Crocetti E, D'Ottavi SM, De Nardo P, De Santis M, Fazzo L, Fratini M, Giusti A, Ielacqua OR, Manno V, Martuzzi M, Meringolo I, Migliorino C, Minelli G, Musmeci L, Pascarella F, Pasetto R, Perra A, Petriglia L, Santagati SMR, Scaini F, Scardetta P, Sorrenti V, Suter Sardo A. Proposta di uno studio epidemiologico della popolazione

- residente nei siti contaminati della Regione Calabria. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.132-135.
- Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*).
- Comba P. The Italian experience on contaminated sites and health: the SENTIERI project. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.31-35.
- Conti S, Minelli G, Manno V, D'Ottavi SM. Modalità e ospedalizzazione: fonte dei dati e metodologie da utilizzare. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.70-76.
- Cordaro E. Organizzazione nel lavoro che cambia: prevenire il disagio per facilitare i cambiamenti. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.104-108.
- Costa G, Crialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/26*).
- Costabile S, Petriglia L, Sorrenti V, Santagati SMR. Progetto MIAPI (monitoraggio e individuazione delle aree potenzialmente inquinate) nelle Regioni obiettivo convergenza. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.64-69.
- Cresti R. Novità nelle procedure del processo di revisione delle sostanze attive e stato dell'arte. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.3-11.
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Orlandi W, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/23*).
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/19*).
- Dal Maso L, Guzzinati S, De Angelis R. I pazienti oncologici lungo-sopravvivenenti: stima dei guariti. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;25-27.
- de Hoogh K. Exposure assessment methods around contaminated sites. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015 Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.19-22.
- de la Fuente J, Cabras C, De Palmas MF, Fadda S. Variabili di contesto accademico nella qualità dell'apprendimento e della performance degli studenti universitari. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.88-92.
- De Nardo P. Potenzialità dello studio degli animali sentinella nei siti contaminati. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.34-38.
- De Pace R, Franchino C, Floridi F, Vita V. Controlli ufficiali di aflatossina nella frutta a guscio di provenienza comunitaria ed extracomunitaria in entrata nel porto di Gioia Tauro. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.43-48.
- De Santi AM. Comunicazione efficace e clima nei gruppi di lavoro. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.133-140.

- De Santis M, Pitimada M. Regione Calabria: unità di paesaggio e presenza di siti contaminati. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.39-51.
- Del Fiore A, Nobili C, De Rossi P. Monitoraggio dello sviluppo di funghi tossigeni su agrumi in post-raccolta. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.49-52.
- Del Manso M, Rota MC, Declich S, Giannitelli S, Nacca G, Bolli M, Rizzo C, Bella A, Gruppo di lavoro INFLUNET. INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2014-2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/18*).
- D'Errico A, Loghi M, Spinelli A, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S. Abortività volontaria. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;254-258.
- D'Errico A, Loghi M, Spinelli A. Abortività volontaria delle donne straniere. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;282-285.
- Di Lonardo A, Bracci L, Pulciani S. Breve storia della ricerca sul cancro: un racconto per educare alla ricerca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Dispense per la scuola 16/1*).
- Di Prospero Fanghella P, D'Ilio S, Nania MA. Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: valutazione dei pericoli e classificazione di pericolo. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.27-38.
- Di Tecco C, Iavicoli S. Gestione del rischio stress lavoro-correlato in Europa e in Italia. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.3-6.
- Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, Lega I, Bucciarelli M, Andreozzi S, Gruppo di lavoro ISS-Regioni. Le attività di sorveglianza ostetrica ISS-Regioni per la gestione della grave morbosità materna da emorragia del post partum. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;264-266.
- Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*).
- Draisci R, Abenavoli C, Ferranti C, Palleschi L, Ciaralli L, Stacchini P. Produzione di liquidi di ricarica per E-CIG: azioni di controllo e autocontrollo. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.98-107.
- Dura G, Hofer Á, Demeter Z, Pándics T. Development of risk assessment of contaminated sites in Hungary as part of the national clean-up programme. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.65-67.
- Dura G, Hofer Á, Demeter Z, Pándics T. Health consequences of red sludge catastrophe in Hungary. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.68-69.
- Eržen I, Ivartnik M. Environmental remediation and health protective activities in a slovenian valley polluted by toxic metals. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.84-86.
- Fabiani M, Riccardo F, Di Napoli A, Gargiulo L, Declich S, Petrelli A. Copertura della vaccinazione antinfluenzale tra la popolazione adulta immigrata e italiana a rischio di complicità (2012-2013). In: Costa G, Crialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/26*). p.138-144.

- Facco G, Piccinini V, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liembruno GM. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2014 Transfusion transmitted infections in Italy: blood donors epidemiological surveillance. Report 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/40*).
- Fadda S, Solinas G, Scano G, Croci G. Modello UNISS: valutazione dello stress, benessere organizzativo e delle performance. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.47-51.
- Faustini F, Genna C, De Berardinis D, Pellegrini MG. Ospedale Fatebenefratelli. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.85-86.
- Fazzo L. Smaltimento incontrollato dei rifiuti pericolosi: il quadro delle conoscenze epidemiologiche. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.26-33.
- Ferri F, Fedrizzi G, Bedogni L, Capanni S, Ferdenzi P, Magnani M, Menotta S, Ombrini G, Olmi M. Inquinamento ed esposizione ad aflatossine in ambienti di lavoro. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.53-59.
- Ferrieri F, Amenduni MC, Barisonzo M, Corte G, Intini N, Leonetti E, Lo Greco F, Palma M, Pinto A, Rizzi F, Sabino N, Santoro T, Ventrella A, Fiume F, Blonda M, Assennato G. Monitoraggio micotossine: attività 2011-2014 del polo di specializzazione alimenti ARPA Puglia. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.60-64.
- Fiz Perez J. Centralità della persona per una ricerca della qualità della vita nel contesto lavorativo e della salute. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.100-103.
- Foddis R, Ficini G, Pistelli A, Caponi E, Carducci A, Taglioli A, Cervia S, Fontana F, Buselli R, Cristaudo A, Biancheri R. Genere e stress lavoro-correlato, un binomio con molti punti di contatto. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.14-17.
- Foxall K, Uffindell L. The potential for acute human health risks during remediation (UK). In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First plenary conference. Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS 1408) Istituto Superiore di Sanità Rome, October 1-2, 2015 PROCEEDINGS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.92-95.
- Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*).
- Funari E, Giustini M, Pezzini DG. Proposta per una prima strategia nazionale per la prevenzione degli incidenti nelle acque di balneazione. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.60-65.
- Galletta M, Portoghese I, Campagna M. Modello di equazioni strutturali per l'analisi del rischio psicosociale. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.72-76.
- Gallo A, Masoero F, Frisvald JC, Bertuzzi T, Pietri A, Mulazzi A, Rastelli S, Nielsen KF. Presenza di micotossine nei foraggi e loro effetti sui ruminanti. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.65-73.
- Gangemi M. Comunicazione di diagnosi di disturbo dello spettro autistico seguendo le regole del counselling. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini



- con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.16-20.
- Gangemi M. Dal paternalismo all'alleanza terapeutica. Da spiegare e farsi spiegare: il ruolo dell'ascolto attivo. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.5-9.
- Gargiulo L, De Carli R, Crialesi R, Iannucci L, Spizzichino D, Gigantesco A. Disagio psicologico tra le giovani generazioni: una lettura dall'indagine ISTAT sulla salute. In: Costa G, Crialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/26*). p.9-21.
- Germinario EAP, Arcieri R, Marzi M, Panei P, Vella S. Registro nazionale dell'ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder): dati dal 2007 al 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/37*).
- Ghirini S, Vichi M. Salute mentale e dipendenze. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;217.
- Giacchetti V. Analisi delle culture come strumento di intercettazione e prevenzione dei fattori di stress lavoro-correlato: un case report. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.125-128.
- Giampaoli S, Krogh V, Grioni S, Palmieri L, Vannucchi S, Gulizia MM, Vanuzzo D. Comportamenti alimentari: risultati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/health examination survey. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;5-8.
- Giampaoli S, Palmieri L, Di Lonardo A, Ursu SC, Meduri C, Vanuzzo D. Prevalenza delle malattie cardiovascolari: l'esperienza dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/Health examination survey. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;9-13.
- Giampaoli S, Palmieri L, Giraldi L. Mortalità per malattie ischemiche del cuore. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;161-163.
- Giampaoli S, Palmieri L, Giraldi L. Ospedalizzazione per patologie cardio e cerebrovascolari acute. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;156-160.
- Giampaoli S, Palmieri L. Malattie cardio e cerebrovascolari. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;155.
- Giansanti D, D'Avenio G, Grigioni M. Feasibility of the use of interactive digital whiteboards in digital cytology. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.12-17.
- Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*).
- Giansanti D, Giovagnoli MR, Grigioni M. Introduction. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.1-2.
- Giansanti D, Giovagnoli MR, Maccioni G, Boschetto A, Bottini L. Image enhancement in digital cytology. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.3-11.
- Giansanti D, Maccioni G, Grigioni M, Giovagnoli MR. Conclusions and future perspectives. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.30-32.
- Giansanti D, Palozzi A, Giovagnoli MR. WhatsApp in digital cytology teleconsulting: a preliminary assessment. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.25-29.
- Giansanti D, Pochini M, Giovagnoli MR. How the tablet technology is going to change the e-laboratory of cytology. In: Giansanti D, ed. Digital cytology: an experience with image enhancement and tablet technologies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/46*). p.18-24.

- Gigantesco A. Epidemiologia ed evidenze cliniche. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.7-17.
- Giorgi G, Fiz Perez J. Stress questionnaire per la misura dello stress economico. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.84-87.
- Giorgi I, Bertolotti G, Massidda D, Vidotto G, Imbriani M. Maugeri stress index: valutazione preliminare e valutazione soggettiva. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.77-83.
- Gjorgjev D, Dimovska M. Assessing environmental and health risks from chemicals in Republic of Macedonia. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.76-78.
- Gnavi R, Migliardi A, Maggini M. Prevalenza di diabete in Italia nelle indagini ISTAT 2005 e 2013. In: Costa G, Cialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/26*). p.22-28.
- Govi D. Protocollo d'intesa dell'Emilia Romagna per la riduzione del rischio da micotossine nella fase di raccolta e stoccaggio del mais. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.79-81.
- Gramaccioni L. Verso una gestione integrata dell'informazione e della partecipazione del cittadino. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.49-50.
- Grande S, Risica S. Council Directive 2013/51/Euratom on the requirements on radioactive substances in water intended for human consumption: calculation of derived activity concentrations. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/30*).
- Grandi R. Dal ruolo e dall'esperienza della Società nazionale di salvamento un progetto di segnaletica e cartellonistica per migliorare la sicurezza della balneazione sulle spiagge italiane. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.44-48.
- Graziani C, Duranti A, Morelli A, Busani L, Pezzotti P. Zoonosi in Italia nel periodo 2009-2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/1*).
- Gregori E, Patriarca M, Segà M, ed. Guida Eurachem. Idoneità per lo scopo dei metodi analitici. Guida per i laboratori sulla validazione dei metodi e argomenti correlati. Seconda edizione 2014. Traduzione italiana. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/39*).
- Gregori E, Patriarca M, Segà M, ed. Prefazione alla traduzione italiana. In: Gregori E, Patriarca M, Segà M, ed. Guida Eurachem. Idoneità per lo scopo dei metodi analitici. Guida per i laboratori sulla validazione dei metodi e argomenti correlati. Seconda edizione 2014. Traduzione italiana. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/39*). p.v.
- Gruppo di coordinamento Linea guida Progetto Mediazione Ambiente, ed. Linea guida sulla mediazione dei conflitti ambientali le questioni attinenti il danno ambientale. *La mediazione dei conflitti ambientali. Linee guida operative e testimonianze degli esperti* 2016;75-123.
- Gruppo di lavoro SNLG, Donati S, Lega I, Maraschini A, Basevi V, Spettoli D, Maini IM. Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Linea guida. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)* 2016;26:
- Guerra R. Prefazione. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.iii-iv.
- Hänninen O. Environmental burden of disease, need for an application to industrially contaminated sites. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet,

- COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015 Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.23-25.
- Hoek G. Integrated environmental health impact assessment methods around contaminated areas. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.26-28.
- Ialenti V, Colardo T, Morales-Garcia MA, Veltro F. Unità operativa di Campobasso. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.81-84.
- Iavarone I. Foreword. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015 Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.iii.
- Iavarone I. Industrially contaminated sites and health network. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015 Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.3-5.
- Iavicoli S. Prospettive future di ricerca nel campo della salute e sicurezza sul lavoro: un approfondimento sui rischi psicosociali nel settore sanitario e accademico. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.7-9.
- Iela MT. Novità in materia di biocidi e relative ricadute sui presidi medico chirurgici: i disinfettanti. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.26-34.
- Inconis D, Fancellu M. Creare e motivare il team di lavoro. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.141-143.
- Izzo P, Abenavoli C, Attard Barbini D, Cortese M, Di Prospero Fanghella P, Draisci R, Famele M, Ferranti C, Fontana M, Monfredini F, Palleschi L, Radeschi M, Ricciutelli M, Tancredi F. Metodi chimici per l'analisi di pneumatici e materie prime correlate. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/13*).
- Justicia F. Comportamenti negativi e mobbing nell'università: effetti sulla salute fisica, sociale e psicologica dei lavoratori. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.18-23.
- Kauppi S, Tikkanen S, Pyy O. Contaminated sites in Finland: state of SRT in 2014 and national risk management strategy. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.58-60.
- Kulka E, Kowalska M, Jarosza W. Lead and cadmium exposure in children inhabited in industrially contaminated region of Silesian voivodeship, Poland. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.79-81.
- Lattanzio VMT, La Penna MP, Ciasca B, Powers SP, von Holst C. Validazione di metodi di screening secondo il regolamento (UE) 519/2014. Caso studio: determinazione del deossinivalenolo in frumento mediante test immunocromatografico a flusso laterale. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.87-90.
- Lippolis V, Cervellieri S, Damascelli A, Bernardi N, De Girolamo A, Pascale M. Metodo E-nose con tecnologia mos per lo screening di crusca di frumento contaminata da deossinivalenolo. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.95-99.
- Lippolis V, Porricelli ACR, Cortese M, Valenzano S, Pascale M. Immunodosaggi basati sulla polarizzazione di fluorescenza per la determinazione delle tossine T2 e HT2 in avena, orzo, segale e prodotti a base di cereali. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine

- nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.91-94.
- Liumbruno GM. Presentazione/Presentation. In: Facco G, Piccinini V, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. Malattie trasmissibili con la trasfusione in Italia: sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue. Rapporto 2014/Transfusion transmitted infections in Italy: blood donors epidemiological surveillance. Report 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/40*). p.iii.
- Liumbruno GM. Presentazione/Presentation. In: Piccinini V, Facco G, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2014/Haemovigilance in Italy. Report 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/41*). p.iii.
- Locatelli S, Lanzanova C, Facchinetti F, Mascheroni S, Mazzinelli G, Balconi C. Mais: monitoraggio micotossine in Italia dal 2006 al 2014. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.82-86.
- Loghi M, Spinelli A. Salute materno-infantile. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;235-236.
- Longo M, Mazzola M, Rubbiani M, Abenavoli C, Alivernini S, Orrù MA, Spagnolo D, Izzo P. Liquidi di ricarica: disposizioni legislative in materia di notifica. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.39-46.
- Lucentini L, Achene L, La Sala L, Stacchini P, Bonadonna L, La Rosa G, Veschetti E, Gianfranceschi MV, Cerroni M, Beccaloni E, Carere M, Fiori M. Elementi di analisi del rischio correlati all'utilizzo e riutilizzo di acque in produzione primaria e alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/12*).
- Lupi F, Palermo C, Quinto M, Nardiello D, Mentana A, Moretti A, Frisullo S, Centonze D. Fusarium spp. nel grano: SPME-GC-MS della componente volatile per l'individuazione di indicatori d'infezione. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.100-104.
- Maggini M, Lombardo FL. Ospedalizzazione per amputazione all'arto inferiore nei diabetici. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;178-181.
- Maggini M, Lombardo FL. Ospedalizzazione per complicanze a breve termine nelle persone con diabete. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;182-184.
- Magrini A, Carrabs G, Fortuna E, Sili A, Pietroiusti A, Neri A, Livigni L. Azioni correttive sullo stress lavoro-correlato in un Reparto ospedaliero universitario. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.24-28.
- Malaguti Aliberti L, Alessandrelli M. Produzione di liquidi di ricarica: normativa e obblighi per il datore di lavoro. In: Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D, ed. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/44*). p.70-72.
- Mancini L, Bugarini M, Volpi F, Puccinelli C, Marcheggiani S, Colagrossi A, Bernabei S. Diatom\_EQR\_IT: software per la valutazione dello stato ecologico per la componente diatomica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/11*).
- Maraschini A, Ventura M, Senatore S, Andreozzi S, Kirchmayer U, Davoli M, Donati S. Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/29*).
- Martín-Olmedo P. Health studies conducted in industrialised sites of southern Spain. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.87-89.
- Martuzzi M, Matic S. Industrially contaminated sites and health: challenges for science and policy. In: Martuzzi M, Matic S. Industrially contaminated sites and health: challenges for science and policy. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.6-8.

- Martuzzi M. Siti contaminati e salute: orientamenti dell'organizzazione mondiale della sanità. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.3-5.
- Masciulli R, Morace G, Oliviero O, Caiola S. La tutela della maternità nei laboratori di ricerca e controllo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/14*).
- Massone A. Persona con lesione al midollo spinale. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.35-38.
- Michielin P. Strumenti di screening e percorsi diagnostici della depressione post partum. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.35-46.
- 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) 2023/2006. Vernici, adesivi e inchiostri da stampa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/43*).
- 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 l'applicazione del Regolamento (CE) 2023/2006 alla filiera di produzione di vernici, adesivi e inchiostri da stampa per materiali a contatto con alimenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/42*).
- Milgrom J. Policy of screening for postnatal depression in Australia. The importance of early identification and treatment. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.27-34.
- Minardi V, Ferrante G, Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S. Screening mammografico su iniziativa spontanea. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;91-94.
- Minardi V, Ferrante G, Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S. Screening per il tumore del colon-retto. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;99-102.
- Minardi V, Ferrante G, Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S. Screening per il tumore della cervice uterina su iniziativa spontanea. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;95-98.
- Minelli G, Demaria M, Manno V, Vichi M, D'Ottavi SM, Loreto G, Di Pasquale L, Crialesi R, Frova L, Marchetti S, Galati F, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/6*).
- Mirabella F, Palumbo G, Gigantesco A. Efficacia nella pratica dei servizi italiani dell'intervento psicologico di J. Milgrom per puerpere con depressione post partum. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.61-68.
- Morrens B, Loots I, Colles A, Den Hond E, Schoeters G, van Larebeke N, Nelen V, Van Campenhout K, Baeyens W. A community-based participatory approach to hotspot biomonitoring in Belgium. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.46-49.
- Morris G, Reis S. Ecological public health: application to waste. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First plenary conference. Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS 1408) Istituto Superiore di Sanità Rome, October 1-2, 2015 PROCEEDINGS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (*Rapporti ISTISAN 27/16*). p.29-30.
- Moscone D, Vagni D. Dove sono i bambini con sindrome di Asperger? In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*). p.45-53.
- Musmeci L. Introduzione. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.1-2.

- Narzisi A, Muratori F. Disturbo dello spettro autistico: screening, diagnosi e trattamento. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*). p.54-62.
- Nechita E, Iantovics LB. A view on the Romanian contaminated sites: national strategy and a case study. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.82-83.
- Neri P, Narzisi A, Muratori F, Soldateschi M. Ruolo dei bilanci di salute 0-3: il punto di vista del pediatra. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*). p.63-69.
- Nicolini A. Organizzazione territoriale in Toscana: dati e attività del servizio 118. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.39-43.
- Nicolini L, Onori R, Pogna NE, Sturchio E, D'Agnolo G. Piante geneticamente modificate: queste sconosciute? Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/34*).
- Oppes M. Stress da lavoro negli operatori sanitari: aspetti etici. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.109-111.
- Orru H, Tomasova J, Idavain J, Julge K, Rebane T, Ruut J, Albreht L, Tamm K, Kesannur K, Aidla-Bauvald K. Health impacts of the oil shale sector in Eastern Estonia. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.54-57.
- Osservatorio fumo, alcol e droga, ed. Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento marzo 2016). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Strumenti di riferimento 16/S1*).
- Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Vanuzzo D, Giampaoli S. Andamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei diversi livelli socio-economici: risultati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/Health examination survey. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;14-20.
- Palmieri L, Rielli R, Donfrancesco C, Demattè L, Vannucchi S, Ursu SC, Giampaoli S. Rischio cardiovascolare globale assoluto e osservatorio del rischio cardiovascolare. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;164-167.
- Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*).
- Palumbo G, Romano G. Introduzione. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.1-4.
- Palumbo G. Progetto di prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.55-60.
- Paolangeli G, Mazzola SF, Funari E. Casi di annegamento nel 2014 riportati dagli organi di stampa. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.12-21.
- Parlagreco L, Devoti S. Rischio da balneazione in mare nell'ambito della gestione del demanio marittimo. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.22-28.
- Parlangeli O, Bracci M, Guidi S, Marchigiani E. Stress e comportamenti non etici nell'attività di ricerca dei precari universitari. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.59-63.
- Pascale M, Panzarini G, Cervellieri S, Prisciantelli C, Lippolis V, Ventura V, Epifani F, Perrone G. Effetto del trattamento con ozono sulla contaminazione da funghi e micotossine in cariossidi di frumento. In: Brera C, De

- Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.105-108.
- Pasetto R, Comba P, Pirastu R, Iavarone I. Epidemiology of industrially contaminated sites in Italy. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.70-72.
- Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*).
- Pasetto R. Impatto sulla salute della residenza nei siti contaminati: esperienze italiane e europee. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.6-12.
- Paya Perez AB, dalla Costa S. Linking environmental and human health data to contaminated sites in Europe. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First plenary conference. Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS 1408) Istituto Superiore di Sanità Rome, October 1-2, 2015 Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.9-16.
- Perra A, Giusti A, Scardetta P. Esperienza del centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Istituto Superiore di Sanità) per il supporto alla rete di epidemiologia applicata e di salute di popolazione delle Regione Calabria. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.80-87.
- Perrone R. Regolamento (UE) 528/2012: articolo 95. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 27 ottobre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.1-2.
- Persico AM. Psicofarmacologia dell'autismo. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.21-26.
- Pezzini DG. Pericolo dei tuffi. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.29-34.
- Piacentini D, Cattaneo M. Unità operativa di Treviglio. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.71-76.
- Piccinini V, Facco G, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liunbruno GM. Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2014/Haemovigilance in Italy. Report 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/41*).
- Pignata S, Winefield AH. Percezione degli interventi di riduzione dello stress sui comportamenti organizzativi nel personale di una università australiana. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.52-58.
- Pinna GA, Caria A. Forgiveness & stress management: nuovi metodi formativi per la gestione dello stress e il miglioramento della qualità della vita. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.118-124.
- Pinna GA, Pompili V, Fadda S. Formazione life design per la prevenzione del rischio psicosociale: dagli aspetti etici all'intervento. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.112-117.
- Putzolu D, Podda F. Salute organizzativa e salute emotiva negli operatori del servizio 118: uno studio pilota. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.34-41.

- Reyneri A, Bruno G, Balconi C, D'Egidio MG, Locatelli S. Proposte di linee guida per il controllo delle micotossine nei cereali. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.109-112.
- Riccardo F, Dente MG, Giambi C, Del Manso M, Bella A, Napoli C, Declich S. Handbook on using the ECDC preparedness checklist tools to strengthen preparedness against communicable disease outbreaks at migrant reception/detention centres. *ECDC technical documents 2016*;TQ-04-16-845-EN-N.
- Ricciardi W. Premessa. In: Costa G, Crialesi R, Migliardi A, Gargiulo L, Sebastiani G, Ruggeri P, Menniti Ippolito F. La salute in Italia e livelli di tutela: approfondimenti dalle indagini ISTAT sulla salute. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/26*). p.v.
- Rizzo C, Bella A, Rota MC, Alfonsi V, Giannitelli S, Ranghiasi A, Puzelli S, Palmieri A, Castrucci MR, Donatelli I, Gruppo di lavoro I-MOVE Italia. Stima dell'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale, in Italia: stagioni 2010-2011 e 2011-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/36*).
- Ronchetti M, Di Tecco C. Esperienze di ricerca con la metodologia INAIL per la valutazione e la gestione dello stress lavoro-correlato: implicazioni pratiche nel settore sanitario. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.10-13.
- Rosmini F, D'Angelo F. Conflitto d'interesse nelle linee guida cliniche basate su prove scientifiche o sul consenso. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/2*).
- Rossi L, Soldano M, Piccinini S, Pietri A. Uso di farine contaminate a fini energetici (biogas): risultati di test in continuo in impianto pilota. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.113-116.
- Rossi S, Baili P, Foschi R, Tavilla A, De Angelis R. Incidenza e prevalenza dei tumori più frequenti: colon-retto, mammella e prostata. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;186-192.
- Rossi S, Baili P, Foschi R, Tavilla A, De Angelis R. Malattie oncologiche. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;185.
- Rubbiani M. Novità in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio: impatto sui biocidi. In: Bascherini S, Fornarelli L, ed. Convegno Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi. Roma, Istituto Superiore di Sanità 27 ottobre 2015 Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/45*). p.12-15.
- Salmaso S. Vaccini e autismo. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.27-30.
- Santagati SMR, Ielacqua OR, Migliorino C, Meringolo I. Stato delle procedure di bonifica nella Regione Calabria. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.52-63.
- Sarigiannis D, Gotti A, Karakitsios S. Industrial contamination and health in Greece. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.61-64.
- Scafato E, Gandin C, Di Pasquale L, Galluzzo L, Martire S, 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 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/4*).
- Scafato E, Gandin C, Martire S, Ghirini S, Galluzzo L, Gruppo di lavoro BISTAIRS (Brief intervention in the treatment of alcohol use disorders in relevant settings). Identificazione precoce e intervento breve nel trattamento dei disordini alcol-correlati: raccomandazioni e linee guida del progetto europeo BISTAIRS. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/5*).
- Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Scipione R, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;54-61.



- Scafato E, Ghirini S, Vichi M. Soggetti ospedalizzati con almeno una diagnosi (principale o secondaria) alla dimissione di disturbo psichico alcol-correlato. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;230-233.
- Scafato E, Orsini S. Fattori di rischio, stili di vita e prevenzione. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;47-49.
- Scambia G, Bria P, Cavaliere AF, Caroppo E. Policlinico universitario Agostino Gemelli di Roma: il centro SOR.GE. E il lavoro multidisciplinare. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.87-88.
- Scaravelli G, Vigilano V, De Luca R, D'Aloja P, Bolli S, Fiaccavento S, Spoletini R, Speciale L. Procreazione medicalmente assistita. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;248-253.
- Scarpino V, Blandino M, Marinaccio F, Reyneri A, Sulyok M. Effetto dell'agrotecnica sulle micotossine nuove ed emergenti nel frumento. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.124-127.
- Scarpino V, Blandino M, Reyneri A, Testa G, Sulyok M. Micotossine nuove ed emergenti nel mais: diffusione e influenza dell'agrotecnica. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.128-131.
- Serra A, Cattari F. Burn-out e medicina d'urgenza. In: Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*). p.29-33.
- Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L. Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2012. Settimo rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/22*).
- Settimo G, Musmeci L, marzocca A, Cecinato A, Cattani G, Fuselli S. Strategie di monitoraggio del materiale particolato PM10 e PM2,5 in ambiente indoor: caratterizzazione dei microinquinanti organici e inorganici. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/16*).
- Settimo G, Turrio Baldassarri L, Brini S, Lepore A, Moricci F, De Martino AM, Casto L, Musmeci L, Nania MA, Costamagna F, Marcello I, Fuselli S, Gruppo di studio nazionale sull'inquinamento indoor. Presenza di CO2 e H2S in ambienti indoor: attuali conoscenze e letteratura scientifica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/15*).
- Simonetti F. Proposta di valutazione della sicurezza dell'area di balneazione: metodo e criteri. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.51-59.
- Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*).
- Solinas G, De Santi AM, Fadda S, Scano G, Abis G, ed. 1. Simposio internazionale Nuove strategie per gli interventi di prevenzione dello stress da lavoro. Sassari-Alghero, 8-10 luglio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/21*).
- Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Bucciarelli M, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. Sovrappeso e obesità nei bambini. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;73-76.
- Sutera Sardo A, Buzzoni C, Comba P, Conti S, Crocetti E, Minelli G, Pitimada M. Caso studio sui siti ad alto rischio ambientale della provincia di Catanzaro. In: Comba P, Pitimada M, ed. Studio epidemiologico dei siti contaminati della Calabria: obiettivi, metodologia, fattibilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/9*). p.98-110.
- Tessmer Scaglioni P, Arnhold Pagnussatt F, Badiale Furlong E. Inibizione della produzione di tricoteceni usando composti fenolici di spirulina SP. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.120-123.

- Tessmer Scaglioni P, Kupski L, Badiale Furlong E. Biodegradazione di ocratossina A da parte di *Trichoderma Reesei*. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.117-119.
- Tosti ME, Alfonsi V, Ferrigno L, Baglio G. Epatite acuta tra gli stranieri in Italia. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;286-292.
- Trama A, Mallone S, Gatta G, Capocaccia R, De Angelis R. Tumori rari in Italia: dall'epidemiologia ai modelli di assistenza. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;28-30.
- Trinca S, Giustini M. Epidemiologia degli annegamenti in Italia. In: Funari E, Giustini M, Pezzini DG, ed. Incidenti in acque di balneazione: verso una strategia integrata di prevenzione degli annegamenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/10*). p.1-11.
- Valeri G. Disturbi dello spettro autistico: cenni nosografici dopo l'introduzione del DSM 5. In: Soldateschi M, Ambrosio V, Scattoni ML, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel riconoscimento precoce. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/24*). p.28-32.
- Vasarevicius S, Baziene K, Zigmontiene A. Contaminated sites in Lithuania. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.73-75.
- Venerosi A, Ambrosio V, Soldateschi M. Restituzione della diagnosi di autismo. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.41-50.
- Venerosi A. Introduzione. In: Ambrosio V, Gangemi M, Chiarotti F, Venerosi A, ed. Strumenti per la sorveglianza e presa in carico di bambini con disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei pediatri nel counselling alla famiglia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/25*). p.1-4.
- Vichi M, Pompili M, Ghirini S, Siliquini R. Suicidi. *Rapporto Osservasalute 2015. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle Regioni italiane 2016*;225-228.
- Vismara L. Esiti sullo sviluppo del bambino. In: Palumbo G, Mirabella F, Cascavilla I, Del Re D, Romano G, Gigantesco A, ed. Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/31*). p.18-23.
- Vita V, Clausi MT, Franchino C, De Pace R. Valutazione della contaminazione da aflatossina B1, in mangimi della Puglia e Basilicata dal 2010 al 2014. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28-30 settembre 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/28*). p.132-137.
- Winkler M, de Hoogh K. How to remediate? Two swiss experiences. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.90-91.
- Zeka A, Roshi E. Environmental change and environmental pollution in Albania. In: Pasetto R, Iavarone I, ed. First Plenary Conference Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet, COST Action IS1408). Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 1-2, 2015. Proceedings. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*Rapporti ISTISAN 16/27*). p.43-45.

## ATTI DI CONGRESSO

- Amici S, Trequatrini A, Maiotti M, Spinelli A, Mecocci P, Parnetti L, Alunni S, Bianchini F, Cingolani R, Leonardi T, Petturiti F, Spadoni L, Iannizzi P, Di Pucchio A, Iosief A, Montedori A, Giovannini G, Morini G, Chattat R, Vanacore N. Progetto DEM-CAREGIVER: efficacia a 12 mesi di due interventi non-farmacologici per ridurre lo stress di caregiver di malati di Alzheimer. In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C6). p.5-6.
- Ardita G, Carloni M. Research performance assessment in Europe, an analysis of involved professionals. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.56-57.
- Ardita G, Poltronieri E, Toni F. Tag your research and enhance your citation rate: last call for author ambiguity problems. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.133-134.
- Aureli F, Bellarosa L, D'Amato M, Mucchino C, Raggi A, Cubadda F. Interference-free detection of SiO<sub>2</sub> nanoparticles in marketed food samples by AF4-ICP-MS/MS. In: *Convegno ISA (Incontro di Spettroscopia Analitica). Book of Abstracts*; May 30-June 1, 2016; Matera. 2016. p.56-57.
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, De Luca MN, Tassinari R, Maranghi F, Mantovani A, Cubadda F. 90-Day oral toxicity study on SAS in rats: use of state-of-the art approaches for characterization of nanomaterial dispersion and tissue deposition. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C2). p.25-26.
- Aureli F, De Luca MN, Raggi A, Mantovani A, Cubadda F. Nanotechnologies in the food sector: problems and perspectives. In: 17. *Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 28-30 settembre 2016; Pacengo di Lazise. 2016. p.20.
- Aureli F, Raggi A, Bellarosa L, De Luca MN, Cubadda F. Advanced ICP-MS-based methods for the analytical determination of inorganic nanomaterials in food. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C2). p.29-30.
- Aureli F, Raggi A, De Luca MN, Cubadda F. Advanced ICP-MS-based methods for the characterization of inorganic nanomaterials and their analytical determination in complex matrixes. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C4). p.42.
- Aureli F, Raggi A, De Luca MN, Cubadda F. State-of-the-art mass spectrometric techniques for the analytical determination of inorganic nanomaterials in food. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.28-29.
- Aureli F. Hard nanomaterials in the agri-food sector. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C2). p.10.
- Bascherini S, Fornarelli L, Iuliano MG, Rubbiani M. L'impatto applicativo del CLP sulla percezione del rischio e nella scelta delle misure di prevenzione e protezione nell'impiego professionale dei prodotti fitosanitari. In: *Convegno nazionale REACH 2016. L'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP nei luoghi di vita e di lavoro. Atti*; 19-20 ottobre 2016; Bologna. 2016. p.61-72.
- Bauleo L, Ancona C, Bucci S, Antonucci C, Bocca B, Caimi S, Pino A, Ruggieri F, Pizzabiocca A, Sozzi R, Alimonti A, Davoli M, Forastiere F, ABC Study Group. Assessing individual exposure in industrial areas: dispersion models versus human biomonitoring [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:3868.

- Bauleo L, Ancona C, Bucci S, Antonucci C, Bocca B, Caimi S, Pino A, Ruggieri F, Casavecchia E, Raponi F, Pizzabiocca A, Sozzi R, Alimonti A, Murgia N, Tranfo G, Davoli M, Forastiere F, Gruppo ABC, Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio. Valutazione dell'esposizione in una popolazione residente in un'area industriale: confronto tra biomonitoraggio e modelli di dispersione degli inquinanti. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. 3. Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C1*).
- Bellenghi M, Puglisi R, Sangaletti S, Bottero L, Petrini M, Pasquini L, Colombo MP, Mattia G, Carè A. SCD5 reverts the EMT-like program associated with melanoma dissemination. In: *20. European Society for Pigment Cell Research Meeting (ESPCR 2016). Abstracts*; September 12-15, 2016; Milano. 2016. p.14.
- Bocca B, Ciccarelli S, Agostino R, Alimonti A. The role of trace elements, antioxidants and oxidative stress in very low birth weight infants. In: *8. International Conference on Children's Health and the Environment. Conference proceedings*; September 14-16, 2016; Barcelona. Barcelona; 2016. p.13-14.
- Bocca B, Pino A, D'Aversa J, Gotti A, Sarigiannis D, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, Barbone F, Calamandrei G, Alimonti A. Urine total arsenic and arsenic species in children from northern Italy. In: *8. International Conference on Children's Health and the Environment. Conference proceedings*; September 14-16, 2016; Barcelona. Barcelona; 2016. p.14-15.
- Bonadonna L, Briancesco R, La Rosa G, Semproni M. Un'indagine sulla contaminazione indoor da muffe in una scuola primaria di un comune del centro Italia. In: *10. Simposio internazionale di Ingegneria Sanitaria Ambientale (SIDISA 2016). Atti*; 19-23 settembre 2016; Roma. 2016. p.5-8.
- Bonadonna L, Briancesco R, Paduano S, Meloni P, Semproni M. Filter jugs as support for microbial biofilm development: possible health implications. In: *44. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia (SIM 2016). Abstracts*; 25-28 settembre 2016; Pisa. 2016. p.81-82.
- Bonadonna L, Briancesco R, Semproni M. Microbiological quality control of different types of medical devices. In: Bottoni P, Caroli S, Fuoco R, Gábor Mihucz V, Záray G, ed. *15. Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry Pharmacological Research and Analytical Approaches. Book of abstracts*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Bortolin E, Boniglia C, Carratù B, Della Monaca S, Gargiulo R, Quattrini MC, Fattibene P. Detection of irradiation with silicates from vegetable matrices. In: *18. International Conference on Solid State Dosimetry. Abstracts*; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Bortolin E, De Angelis C, Fattibene P, Quattrini MC, Tabocchini MA. Utilizzo di dosimetri TLD-700H per misure di dosimetria ambientale. In: *Workshop Tecniche speciali e avanzate di dosimetria e radioprotezione. Atti*; 24 giugno 2016; Palermo. 2016. p.60-61.
- Bozzuto G, Condello M, Giansanti L, Mancini G, Mauceri A, Molinari A. Glycosilated liposomes for targeted drug delivery to breast cancer cells. In: *Nanomedicine Viterbo 2016. Book of abstracts*; September 21-23, 2016; Viterbo. 2016. p.67.
- Bravo E, Baselice S, Carrara S, Cigliana G, Conti L, Errico MC, Franchin T, Giampaoli S, La Sorsa V, Marino M, Napolitano M, Quintarelli C, Rizza P, Russo G, Salerno M, Zinno F, Santoro F, Di Caro A. Lazio's bioresources network: the horizon of a territorial initiative. In: *Europe Biobank Week. Biobanking for Health Innovation. Abstracts*; September 13-16, 2016; Vienna. 2016. p.273.
- Bravo E, Calzolari A, De Castro P, Napolitani F, Cambon-Thomsen A, Mabile L, Rossi AM. Critical update on CoBRA guideline implementation. In: *Europe Biobank Week. Biobanking for Health Innovation. Abstracts*; September 13-16, 2016; Vienna. 2016. p.133.
- Bravo G, Da Ros F, Parpinel M, Concina F, Giammarioli S. Donne, fitness e alimentazione. In: *37. Congresso della Società italiana di nutrizione umana (SINU). Abstracts*; 30 novembre -2 dicembre 2016; Bologna. 2016.
- Buonasera K, Pezzotti G, Gabrielli A, Nicolosi A, Briancesco R, Paduano S, Semproni M, Bonadonna L. A completely automatic optical biosensor system for stressed bacteria in marine water. In: Bottoni P, Caroli S, Fuoco R, Gábor Mihucz V, Záray G, ed. *15. Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry Pharmacological Research and Analytical Approaches. Book of abstracts*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Cadum E, Alimonti A, Bena A, Bocca B, Chiusolo M, Farina E, Gandini M, Rowinski M, Oreggia M, Pino A, Procopio E, Salamina G. Follow-up study in a population cohort resident near a urban incinerator. First results of

- the SPoTT surveillance program on metal levels in urine [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:4421.
- Cadum E, Rowinski M, Bena A, Bocca B, Chiusolo M, Farina E, Gandini M, Oreggia M, Pino A, Procopio E, Salamina G, Lollobrigida F. Metal levels in urine samples and in air particulate matter in Turin metropolitan area (Italy): a comparison study [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:4397.
- Caffari B, Colaceci S, Da Cas R, Giusti A, Menniti Ippolito F, Spila Alegiani S. Promozione e sviluppo della farmacovigilanza nella Regione Lazio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. 25. Seminario Nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*). p.13.
- Calizzani G, Candura F, Profili S, Chelucci C, Liumbruno GM. Il programma nazionale plasma e i nuovi scenari per la plasmaderivazione [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s136-s137.
- Calizzani G, Candura F, Profili S, Chelucci C, Liumbruno GM. La domanda di medicinali plasmaderivati in Italia [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s135.
- Camerini S, Lalle M, Pozio E, Crescenzi M. Protein analysis by mass spectrometry: from identification to characterization. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.7.
- Cammarano RR, Carrani E, Ceccanti M, Ciccarelli R, Della Seta M, Deodati S, Di Benedetto C, Ferrari P, Lopez T, Pizzarelli S, Sampaolo L, Sette A. Health literacy and patient empowerment through the development of an e-health information system. In: *Stati generali della ricerca sanitaria. Abstracts*; 27-28 aprile 2016; Roma. 2016.
- Cammarano RR, Della Seta M, Donati S, Lega I, Maraschini A. Researchers and information specialists collaborating in the development of a guideline on prevention and treatment of primary postpartum hemorrhage. In: *15. European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.44-45.
- Caprari P, Bozzi C, Risoluti R, Materazzi S, Maffei L, Sorrentino F. Hemorheological profiles in Thalassemia: A new approach for the study of complications. In: *18. Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. Abstracts*; June 5-8, 2016; Lisboa. 2016.
- Caprari P, Bozzi C, Risoluti R, Materazzi S, Massimi S, Diana L. New insights into erythrocyte membrane structure and dynamics: the viscoelastic profile. In: *18. Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. Abstracts*; June 5-8, 2016; Lisboa. 2016.
- Caprari P, Maffi D, Pasquino MT, Luchetti L, Mandarino L, Caforio MP, Paolizzi MG, Oliva C, Di Giorgio D. Controllo post-marketing dei farmaci emoderivati in Italia dal 2010-2015 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s234.
- Carbone M, Bonadonna L, Briancesco R, Semproni M, Paduano S, Talone A, Scibetta E, Cecchetti D. Mixed metal oxide nanoparticles as pharmacologically active biocides. In: Bottoni P, Caroli S, Fuoco R, Gábor Mihucz V, Záray G, ed. *15. Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry Pharmacological Research and Analytical Approaches. Book of abstracts*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Cardelli P, Murmura G, Diomede F, Serafini N, Pecci R, Bedini R, Merciaro I, Trubiani O, Caputi S. Scaffold da stampa 3D per rigenerazione ossea: caratterizzazione strutturale e interazione cellulare. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. 3. Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C1*). p.9.
- Carere C, Storms RF, Hemelrijk CK, Zoratto F. An analysis of collective escape patterns in starling flocks under predation. In: *8. European Conference on Behavioural Biology (ECBB 2016). Book of Abstracts*; July 12-15, 2016; Vienna. 2016. p.221.
- Carrani E, Sette A, Santaquilani M, Luzi I, Masciocchi M, Ceccarelli S, Bellino S, Torre M. Italian Arthroplasty Registry: a probabilistic approach for the medica device identification using the barcode. In: *5. International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; May 28-30, 2016; Manchester. 2016.
- Casella M, Crescenzi M, Iorio E, Metere A, Minetti M, Motta M, Pietraforte D, Salvioli R, Scorza G, Tartaglia M, Tatti M, Torreri P, Camerini S. Mass spectrometry dissects the role of disulfide bonds in protein structure and function. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.97.

- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Liunbruno GM. Gel di piastrine autologo e allogeneico [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s233.
- Catalano L, Silvioli G, Piccinini V, Ceccarelli A, Marano G, Facco G, Liunbruno GM. Uso clinico del plasma in Italia [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s235.
- Catalano L, Tamburrini MR, Piccinini V, Facco G, Marano G, Liunbruno GM. Il predeposito: verso la fine di un'era anche in Italia [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s258.
- Cella E, Salemi M, Lo Presti A, Angeletti S, D'Ettore G, Vullo V, Ciccozzi M. Molecular study of *Klebsiella pneumoniae* in hospital setting. In: Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A, ed. VII Seminario di studio Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C3). p.16.
- Ciaralli L Planning of 2017 proficiency testings. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.6.
- Ciaralli L, ed. Preface. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.xi-xii.
- Ciprotti M. Critical points in mercury determination by direct mercury analysis. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.8.
- Cognetti G, De Castro P, Russell-Edu W, Poltronieri E. Open access to research results within the Italian National Health Service institutions: still or troubled waters? In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.61-62.
- Colabucci A, Ciaralli L. Applicability of the CD 657/2002 to the analysis of chemical elements in food of animal origin. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.13-14.
- Colabucci A, Ciprotti M, D'Amato M, Di Gregorio M, Sorbo A, Ciaralli L. Preparation of the material for the 24th EURL-CEFAO proficiency test on honey. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.32.
- Colabucci A. Update from the EURL-CEFAO. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi* 16/C5). p.12.
- Colone M, Kaliappan S, Calcabrini A, Tortora M, Stringaro A. Drug delivery system and breast cancer cells [proceedings]. *AIP Conference proceedings* 2016;1749:020013/1-5.
- Colone M, Muran S, Mangone C, Calcabrini A, Maggi F, Iannarelli R, Rasoanaivo P, Nicoletti M, Angiolella L, Stringaro A. Valutazione *in vitro* dell'attività antitumorale degli oli essenziali di *Smyrnum olusa*-Trum e *Vepris Macrophylla* [abstract]. *Natural 1* 2016;16(157):35.
- Condello M, Meschini S, De Berardis B, Ammendolia MG, Condello G, Pellegrini E. Short time of ZnO nanoparticles uptake induces DNA damage and specific mitochondrial degeneration in human colon carcinoma cells. In: 16. *European Microscopy Congress (EMC 2016). Abstracts*; August 28-September 2, 2016; Lyon. 2016.
- Corbetta C, Alberti L, Arenzi A, Manzoni E, Mariani T, De Angelis S, Rotondi D, Olivieri A. Programma di screening neonatale dell'Ipotiroidismo Congenito: definizione degli intervalli di riferimento per TSH in differenti età di prelievo [abstract]. *Biochimica clinica* 2016;40(SS):S93.
- Corbetta C, Alberti L, Arenzi A, Manzoni E, Mariani T, Cassini P, Lucchi S, De Angelis S, Rotondi D, Weber G, Vigone MC, Olivieri A. Screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito: intervalli di riferimento per TSH

- misurato in campioni DBS (Dried Blood Spot) a 2-4 giorni e a 14-16 giorni di vita. In: *10. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT). Abstracts*; 15-17 dicembre 2016; Cagliari. 2016. p.87.
- Covino DA, Lu J, Purificato C, Rinaldi AO, Sabbatucci M, Pellegrini M, Fantuzzi L. Genome-wide analysis of the effect of CCL2 neutralization in primary human macrophages reveals modulation of host genes associated with HIV-1 infection. In: *7. Congresso ICAR (Italian Conference on AIDS and Retrovirus). Abstracts*; May 15-17, 2015; Riccione. 2016.
- Covino DA, Purificato C, Andreotti M, Fantuzzi L. Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1: meccanismi molecolari e potenziali approcci terapeutici. In: Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A, ed. VII Seminario di studio Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C3*). p.5.
- Cozzi L, De Medici D. Detection of palytoxins by electrochemical biosensor. In: *Scientific Conference 2016. Rapid Methods in Seafood Analysis. Abstract book*; December 1-2, 2016; Hanoi. 2016.
- Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*).
- Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Mantovani A. A fit-for-purpose facility for the characterization and analytical determination of nanomaterials: a powerful tool for risk assessment of nanotechnology applications in the agri-food sector. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.24-25.
- Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Mantovani A. From food safety to studies on forms and fate of nanoparticles in biological systems: a fit-for-purpose nanomaterial characterization facility. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.27-28.
- Cubadda F, D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Mantovani A. Exposure assessment of dietary chemicals: focus on total diet studies. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.21.
- Cubadda F, Mantovani A. Preface. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.vii-viii.
- Cubadda F, Mantovani A. Preface. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.vii-viii.
- Cubadda F. Safety assessment of nanotechnologies in the food sector: problems and perspectives. In: *Nanoscience and Nanotechnology 2016. Book of abstracts*; September 26-29, 2016; Frascati. 2016.
- Cubadda F. Nanotechnologies in the food sector: problems and perspectives for safety assessment. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.3-4.
- Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. 25. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*).
- D'Agosta AG, Garozzo G, Facco G, Piccinini V, Catalano L, Marano G, Pupella S, Liunbruno GM. Algoritmo diagnostico per il grading di severità delle reazioni indesiderate alla donazione [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s290.
- D'Amato M. Determination of inorganic arsenic in mussel tissues by HPLC-ICP-MS. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.15.

- D'Amore C, Da Cas R, Musicco M, Rossi M, Vanacore N, Traversa G. Gli inibitori di pompa protonica aumentano il rischio di demenza? Uno studio caso-controllo. In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.32.
- D'Angelo AM, D'Ugo E, Marcheggiani S, Giuseppetti R, Pierdominici E, Chiudioni F, Caciolli S, Bugarini M, Volpi E, Volpi F, Guarino C, Romanelli C, Mancini L. Microbiological water quality in medical devices. In: 15. *Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry. Pharmacological research and analytical approaches. Abstract book*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Davanzo F, Settimi L, Giordano F, Lauria L, Celentano A, Sesana F. Surveillance of toxic exposure to liquid laundry detergents in pods in Italy [abstract]. *Injury prevention* 2016;22(Suppl 2):A87.
- De Angelis C, Bortolin E, Fattibene P, Quattrini MC, Tabocchini MA. Use of TLD-700H for environmental measurements. In: 18. *International Conference on Solid State Dosimetry. Abstracts*; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- De Angelis I, De Berardis B, Barone F. Intestinal barrier crossing of SiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles: set up of experimental conditions according to NANoREG Protocols. In: 8. *International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2016). Abstracts*; June 1-4, 2016; Boston. 2016.
- De Angelis I. OECD activities and priorities for nanomaterials safety. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.16.
- De Angelis S, Dimida A, Schiavo M, Moleti M, Di Cosmo C, Rago T, Rotondi D, Sturniolo G, Di Mauro M, Nazzari E, Bossert I, Pesce G, Saba A, Bagnasco M, Regalbutto C, Tonacchera M, Vermiglio F, Olivieri A. Stato nutrizionale iodico della popolazione scolare in Liguria, Toscana e Sicilia: i progressi della iodoprofilassi. In: 10. *Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT). Abstracts*; 15-17 dicembre 2016; Cagliari. 2016. p.50.
- De Castro P, Agresti C, Ambrosini E, Barbaro MC, Salinetti S. Health information literacy at school to create awareness on planetary health. The pilot project of school-work alternating system in Italy. In: *European Conference of Information Literacy. Book of abstracts*; October 10-13, 2016; Prague. 2016.
- De Castro P, Bucciardini R, Fragola V, Abegaz T, Haliform A, Tadesse E, Berhe M, Pugliese K, Lucattini S, Binelli A, Terlizzi R, Fucili L, Di Gregorio M, Mirra M, Olivieri E, Napolitani F, Poltronieri E, Barbaro MC, Barbaro A, Gentili D, Cognetti G, Teklu T, Zegeye T, Vella S, Abraham L, Godefay H. Training in communication and health information literacy to improve the quality of care of HIV patients in Ethiopia: the CASA Project holistic approach. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.156-158.
- De Castro P, Heidari S, Babor TF. Editorial guidelines for sex and gender equity in research (SAGER). How improved reporting can influence research outcomes and contribute to a more equitable approach to research across disciplines. In: 14. *International Conference on Communication, Medicine and Ethics (COMET). Abstracts*; July 4-6, 2016; Denmark. 2016.
- De Castro P, Pantosti A, Carinci A, Salinetti S, Barbaro MC. e-Bug implementation in Italy. In: *e-Bug Face to Face Meeting. Abstracts*; January 18-19, 2016; London. 2016.
- De Felip E, Abballe A, Dellatte E, De Luca S, Fulgenzi AR, Iacovella N, Ingelido AM, Marra V, Russo F, Valentini S, Vazzoler M, Musmeci L. Human biomonitoring of perfluorinated substances in adults exposed to contaminated drinking water in Regione Veneto (Italy). In: 36. *Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016). Proceedings*; August 28 September 2, 2016; Firenze. 2016.
- De Giacomo M, Gregori E, Onorati P, Moracci G, Regina R, Onori R, Brera C. Quantitative analysis of GMO in food and feed: digital PCR versus real time PCR method. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Abstracts*; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- De Maglie M, Cella C, Argentiere S, Fiordaliso F, Corbelli A, D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F, Lenardi C, Scanziani E, Recordati C. Repeated oral administration of low doses of silver in mice: effects on central nervous system. In: 8. *International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2016). Abstracts*; June 1-4, 2016; Boston. 2016. p.87.
- De Maglie M, Cella C, Argentiere S, Fiordaliso F, Corbelli A, D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F, Lenardi C, Scanziani E, Recordati C. Repeated oral administration of low doses of silver in mice: effects on central nervous system. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. Second National



- Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C2*). p.19-20.
- De Medici D. Trends in rapid methods for foodborne pathogens in Europe. In: *Scientific Conference 2016. Rapid Methods in Seafood Analysis. Abstract book*; December 1-2, 2016; Hanoi. 2016.
- De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Moracci G, Brera C. Food safety: optimization of performance in mycotoxin analysis in food. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.14.
- Debegnach F, De Santis B, Brera C. Valutazione dell'esposizione occupazionale alle aflatossine in lavoratori professionalmente esposti. In: Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A, ed. VII Seminario di studio Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C3*). p.46.
- Debegnach F, Hardie L, Gregori E, Brera C, Sundstol Eriksen G, De Santis B. Inter-laboratory validation study for determination of deoxynivalenol biomarkers in urine. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Abstracts*; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- Del Cornò M, D'Archivio M, Conti L, Scazzocchio B, Vari R, Donninelli G, Varano B, Giammarioli S, Masella R, Gessani S. Visceral fat adipocytes from obese and colorectal cancer subjects exhibit distinct secretory and  $\omega$ 6 polyunsaturated fatty acid profiles and deliver immunosuppressive signals to innate immunity cells. In: 2. *Symposium on Tumor Metabolism meets Immunology. Abstracts*; April 28-30, 2016; Regensburg. 2016.
- Della Monaca S, Palaia G, Romeo U, Fattibene P. Laser dental treatments as a potential source of confounding EPR signals in tooth enamel. In: 18. *International Conference on Solid State Dosimetry. Abstracts*; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Della Seta M, Cammarano RR, Ferrari P, Lopez T, Pizzarelli S, Sampaolo L, Di Benedetto C. Patient education: the experience of a project aiming at increasing health literacy level in Italy. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.22-23.
- Denaro M, Feliciani R, Gesumundo C, Padula G, Milana MR. Contaminants in paper and board for food contact. GC-MS screening analysis and identification of residues from recycled fibers. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.52.
- Denaro M, Padula G, Giamberardini S, Arena C, Milana MR. GC-MS analysis of 1,2- and 1,4 isomers of benzenedicarboxylic acid, di-2 ethylhexyl esters used as plasticizers for PVC into contact with foods. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.54.
- De Rosa A, Coluzzi S, De Rosa G, Giovannetti G, Iovino S, Liunbruno GM, Malantruccio C, Pastorelli D, Rainaldi A, Rondinelli MB, Serafini R, Tirindelli MC, Vaglio S, Matteocci A. Indagine conoscitiva sulle politiche di impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale nella Regione Lazio [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s323.
- Di Bonito P, Luzi F, Chiantore MV, La Rosa G, Fiorucci G, Gheit T, Tommasino M, Accardi L, Costanzo G, Rezza G. Cutaneous Human Papillomavirus, Merkel Cell Polyomavirus and cellular miRNAs detected in skin samples of an elderly people cohort affected by actinic keratosis in Italy. In: 8. *International Congress on HPV & Polyomavirus in Skin Cancer. Programme & Abstract book*; November 16-18, 2016; Maastricht. 2016. p.25.
- Di Pasquale S, Suffredini E, Bertasi B, Losio MN, De Medici D. Optimization of a protocol for the selective recovery viral nucleic acids from food samples by oligo-conjugated magnetic beads: preliminary data. In: 5. *Food and Environmental Virology Conference (ISFEV 2016). Proceedings*; September 13-16, 2016; Kusatsu. 2016. p.187-188.
- Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*).
- Di Pucchio A, marzolini F, Di Fiandra T, Vanacore N. Osservatorio demenze e survey dei servizi: attività a supporto della realizzazione di una gestione integrata delle demenze in Italia. In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione

- integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.40.
- Di Trocchio L, De Angelis C, De Angelis G, Della Monaca S, Ficcadenti L, Lucentini M, Mostacci A, Piersanti L, Pisa S, Pittella E, Quattrini MC, Santavenere F, Fattibene P. Design and development of a X-band EPR cavity with microwave magnetic field leakage for measurements of intact mobile phone touch screens. In: *10. EFEP Conference. Abstracts*; September 4-8, 2016; Torino. 2016.
- Di Trocchio L, De Angelis C, De Angelis G, Della Monaca S, Ficcadenti L, Lucentini M, Mostacci A, Piersanti L, Pisa S, Pittella E, Quattrini MC, Santavenere F, Fattibene P. Progettazione di risonatori per misure EPR non distruttive in banda X. In: *Workshop Tecniche speciali e avanzate di dosimetria e radioprotezione. Atti*; 24 giugno 2016; Palermo. 2016. p.71-73.
- Dimida A, Clapasson A, Nazzari E, Bossert I, Pesce G, Saba A, Tonacchera M, Olivieri A, Schiavo M, Bagnasco M. Confronto tra le metodiche utilizzate per la determinazione della ioduria durante screening dello stato nutrizionale iodico della popolazione scolare in Liguria. In: *10. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT). Abstracts*; 15-17 dicembre 2016; Cagliari. 2016. p.68-69.
- Domanico F, Senofonte O, Petrucci F, Forte G, Majorani C, Pezzi V, Alimonti A. Determination of mercury in hair: comparison between gold amalgamation-atomic absorption spectrometry and mass spectrometry. In: *6. International Symposium of the Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals (FESTEM). Abstracts*; May 26-28, 2016; Catania. 2016.
- Donninelli G, D'Archivio M, Del Cornò M, Conti L, Scazzocchio B, Vari R, Varano B, Giammarioli S, Pierdominici M, Masella R, Gessani S. Diet-related inflammation and immune dysfunction in obesity: potential risk factors for colorectal cancer. In: *10. National Congress of the Italian Society of Immunology, Clinical Immunology and Allergology (SIICA). Abstracts*; May 25-27, 2016; Abano. 2016.
- Ensolì B. Therapeutic vaccination with Tat restores immune homeostasis, promotes proviral DNA decay and induces cross-clade neutralizing antibodies in patients on HAART: results from phase II clinical trials in Italy and South Africa. In: *Euro Vaccines 2016. Abstracts*; June 16-18, 2016; Rome. 2016.
- Fabiani M, Ferrante G, Minardi V, Giambi C, Riccardo F, Declich S, Masocco M. Differenze nello stato di immunizzazione contro la rosolia tra donne in età fertile immigrate e italiane: risultati della sorveglianza PASSI 2011-2015. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Facco G, Piccinini V, Catalano L, Marano G, Pupella S, Liumbruno GM. Do blood donors with vasovagal reactions risk developing more than one reaction per donation? [abstract]. *Transfusion* 2016;56(Suppl 4):97A-98A.
- Facco G, Piccinini V, Catalano L, Marano G, Pupella S, Liumbruno GM. Le infezioni da contaminazione batterica nella trasfusione di emocomponenti in Italia (2009-2014) [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s281.
- Fano V, Chini F, Tubili C, Mastroeni S, Pandolfo Mayme M, Pezzotti P, Blasi A, Filogna M, Valentini L, Timelli L, Fortes C. Validazione della stima di polifarmacoterapia in una coorte di diabetici anziani. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. 25. Seminario Nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*). p.31-32.
- Farina B, Vaselli GM, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. Evoluzione della rete trasfusionale: dicembre 2014 giugno 2015 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s347.
- Fateh-Moghadam P, Battisti L, Bertozzi N, Ferrante G, Minardi V, Quarchioni E, Masocco M, et al. La mobilità in bicicletta in Italia, prevalenza e impatto su salute e ambiente. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Fattibene P, Della Monaca S, Quattrini MC, Tromprier F. Effects of cosmetic treatments on the OSL and EPR signals of irradiated human nails. In: *18. International Conference on Solid State Dosimetry. Abstracts*; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Fattibene P, Di Trocchio L, De Angelis C, Della Monaca S, Ficcadenti L, Lucentini M, Mostacci A, Piersanti L, Pittella E, Quattrini MC, Santavenere F, Pisa S. X band resonator for non destructive EPR measurements. In: *18. International Conference on Solid State Dosimetry. Abstracts*; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Fazzo L, Cernigliaro A, Bruno C, Tumino R, Vacirca S, Cascone G, Frasca G, Zona A, Scondotto S, Comba P. Mesotelioma e ospedalizzazione per patologie asbesto-correlate in una coorte di ex lavoratori del cemento-amianto in Sicilia. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.

- Fazzo L, De Santis M, Bruno C, Comba P, Zona A. Mesothelioma surveillance and asbestos exposure detection in Italy [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:3871.
- Fazzo L, Minichilli F, Santoro M, Ceccarini A, Della Seta M, Bianchi F, Comba P, Martuzzi M. Hazardous waste and health impact: a systematic review of the scientific literature [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:4172.
- Ferrante G, Minardi V, Masocco M, Quarchioni E, Gruppo tecnico PASSI. Gli stili di vita e l'organizzazione dell'assistenza delle persone con diabete. Risultati PASSI 2012-2015. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Masocco M, Giusti A, Gruppo tecnico PASSI. Fumo e alcol in gravidanza e durante l'allattamento. Risultati PASSI 2014-2015. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Ferranti C, Famele M, Palleschi L, Abenavoli C, Pezzolato M, Botta M, Bozzetta E, Draisci R. Excretion profile of 17B,19-nortestosterone and its main metabolite in bovine urine after intramuscular administration. In: Bergwerff A A, ed. *EuroResidue VIII. Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food. Proceedings*; May 23-25 2016; Egmond aan Zee. 2016. p.316-321.
- Fessard V, Huet S, Jarry G, Cordelli E, Villani P, Eleuteri P, Narciso L, Tassinari R, Cubadda F, Aureli F, Andreoli C, Zijno A, Pacchierotti F, Maranghi F. *In vivo* genotoxicity of SiO<sub>2</sub> nanoparticle after sub-chronic oral exposure. In: 8. *International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2016). Abstracts*; June 1-4, 2016; Boston. 2016. p.103.
- Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*).
- Fiori M, Giorgi G. Preface. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.xv.
- Fiori M, Giorgi G. Premessa. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.xvi.
- Fiori M, Gregori E, Patriarca M, Semeraro A, Stacchini P, Civitareale C. Confirmatory method for the simultaneous determination of nitroimidazoles residues in eggs by UPLC-MS/MS: validation according to the Commission Decision 2002/657/EC. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Abstracts*; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- Franciosa G, Scalfaro C, Michelacci V, Flamini F, Morabito S. Analisi comparativa dei loci CRISPR in ceppi di *E. coli* O26 produttori di Shiga-tossine. In: 17. *Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 28-30 settembre 2016; Pacengo di Lazise. 2016. p.131-132.
- Galluzzo L, Martire S, Ghirini S, Gandin C, Scafato E, I.P.R.E.A. Working Group. Impatto del deterioramento cognitivo sulla mortalità e l'ospedalizzazione di una coorte di anziani: messa a punto di un approccio metodologico basato sul record linkage (IPREA-FU). In: *Stati generali della ricerca sanitaria. Abstracts*; 27-28 aprile 2016; Roma. 2016.
- Gasparini M, Vanacore N, marzolini F, Di Fiandra T, Di Pucchio A. Uso dei test neuropsicologici: indagine nazionale sui centri per i disturbi cognitivi e le demenze. In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. *Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.47.
- Gentili S, Farina B, Pupella S, Menichini I, Liumbruno GM. Piano strategico nazionale per il supporto trasfusionale nelle maxiemergenze. In: *Blood transfusion*; 25-28 maggio 2016; Bologna. Milano: SIMTI Servizi; 2016. p.s318.
- Giansanti L, Altieri B, Mancini G, Cerichelli G, Condello M, Meschini S. Remote loading of voacamine in cationic liposomes. In: 30. *Conference of the European Colloid and Interface Society. Book of abstracts*; September 4-9, 2016; Roma. 2016. p.476.
- Giufrè M, Accogli M, Ricchizzi E, Barbanti F, Farina C, Fazio P, Mattei R, Sarti M, Barozzi A, Buttazzi R, Cosentino M, Nardone M, Savini V, Spigaglia P, Moro ML, Cerquetti M. Multidrug-resistant infections in Italian long-term care facilities: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and hypervirulent antibiotic-resistant *Clostridium difficile* in clinical specimens from elderly patients. In: 26. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016). Abstracts*; April 9-12, 2016; Amsterdam. 2016.

- Giufrè M, Ricchizzi E, Accogli M, Barbanti F, Monaco M, Farina C, Fazio P, Mattei R, Sarti M, Barozzi A, Buttazzi R, Cosentino M, Nardone M, Savini V, Spigaglia P, Pantosti A, Moro ML, Cerquetti M. Colonization by multidrug-resistant bacteria in long-term care facilities in Italy: a point-prevalence study. In: 26. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)*. Abstracts; April 9-12, 2016; Amsterdam. 2016.
- Gorini G, D'Argenio P, Gallus S, Masocco M, De Mei B, Faggiano F, Barone-Adesi F, Spizzichino L, Galeone D, Carreras G, Minardi V, Ferrante G, Mortali C, Mastrobattista L, Izzo P, Pacifici R. Presentazione dello studio MADES: sistema di monitoraggio dell'applicazione del DL.vo di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di valutazione dei suoi effetti sui comportamenti associati alla salute. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE)*. Abstracts; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Grenni P, Patrolecco L, Ademollo N, Saccà ML, Mingazzini M, Palumbo MT, Galli E, Muzzini V, Polcaro CM, Donati E, Lacchetti I, Beccaloni E, Gucci PMB, Barra Caracciolo A. Batteria di saggi per la valutazione dell'ecotossicità di terreni condizionati con agenti schiumogeni contenenti tensioattivi anionici utilizzati nelle operazioni di scavo. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche. L'ecotossicologia come strumento di gestione degli ambienti acquatici e terrestri. La ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. 7.ed. Abstracts; 22-24 novembre 2016; Livorno. 2016. p.33-34.
- Gruppo di lavoro SENTIERI-ReNaM. Progetto SENTIERI-ReNaM: riassunto [abstract]. *Epidemiologia & prevenzione* 2016;40(5 Suppl 1):5-6.
- Gucci PMB, Briancesco R, Coccia AM, Lacchetti I, Semproni M, Bonadonna L. Enumeration and characterization of microorganisms in indoor environments. In: 10. *Simposio internazionale di Ingegneria Sanitaria Ambientale (SIDISA 2016)*. Atti; 19-23 settembre 2016; Roma. 2016. p.17/1- 17/12.
- Heidari S, Babor TF, De Castro P, Marusi c A, Tort S, Curno M. Be SAGER, increase relevance in research through sex and gender equity. In: 1. *HEIRRI Conference. Teaching Responsible Research and Innovation at University*. Book of abstracts; March 18, 2016; Barcelona. 2016. p.33.
- Iamiceli AL, Abate V, Bena A, Cadum E, De Filippis SP, De Luca S, Fulgenzi AR, Iacovella N, Ingelido AM, Marra V, Miniero R, Musmeci L, Oreggia M, Procopio E, Salamina G, Valentini S, De Felip E. Biomonitoring of the general population living near the waste incinerator of Turin: baseline levels of PCDDs, PCDFs, and PCBs. In: 36. *Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2016)*. Proceedings; August 28 September 2, 2016; Firenze. 2016.
- Incocciati E, Malaguti Aliberti L, Alessandrelli M. La silice cristallina respirabile: la classificazione della pericolosità e la gestione del rischio professionale. In: Govoni C, Gargaro G, Ricci R, ed. *Convegno nazionale REACH 2016. L'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP e le novità nella gestione del rischio chimico nei luoghi di vita e di lavoro*. Atti; 19 ottobre 2016; Bologna. 2016. p.299-323.
- La Rosa G, Della Libera S, Brambilla M, Bisaglia C, Pisani G, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Iaconelli M. Virus dell'epatite E (HEV) in reflui di allevamenti suinicoli del nord Italia. In: 6. *Workshop di virologia veterinaria*. Abstracts; 13-14 ottobre 2016; Torino. 2016. p.45.
- La Rosa G, Della Libera S, Proroga YTR, De Medici D, Martella V, Suffredini E. Elevata diffusione di norovirus GII.17 in molluschi bivalvi e acque di scarico in aree di produzione in Italia. In: 6. *Workshop di virologia veterinaria*. Abstracts; 13-14 ottobre 2016; Torino. 2016. p.44.
- La Rosa G, Suffredini E, Proroga YTR, Iaconelli M, Della Libera S, Di Pasquale S, Capuano F, De Medici D. Virus dell'epatite E in molluschi bivalvi, acque di allevamento e scarichi a mare in aree di produzione in Italia. In: 6. *Workshop di virologia veterinaria*. Abstracts; 13-14 ottobre 2016; Torino. 2016. p.46.
- Lacchetti I, Gucci PMB, Carere M. Valutazione ecotossicologica di un ambiente marino-costiero: caso studio. In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche. L'ecotossicologia come strumento di gestione degli ambienti acquatici e terrestri. La ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. 7.ed. Abstracts; 22-24 novembre 2016; Livorno. 2016. p.32.
- Lacchetti I, Gucci PMB, Di Paolo C, Carere M. Effetti della caffeina sullo sviluppo embrionale di zebrafish (*Danio rerio*). In: *Giornate di studio Ricerca e applicazione di metodologie ecotossicologiche. L'ecotossicologia come strumento di gestione degli ambienti acquatici e terrestri. La ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. 7.ed. Abstracts; 22-24 novembre 2016; Livorno. 2016. p.57.
- Lecce R, Regazzoni LG, Mustazza C, Incarnato G, Porrà R, Panusa A. Screening of preservatives by HPLC-PDA-ESI/MS: a focus on both allowed and recently forbidden compounds in the new EU cosmetics regulation. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. *Italian Conference Massa 2016*. Istituto Superiore di

- Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.66.
- Libianchi S, Migliardi A, Pedote G, Ciccozzi M, Angeletti S. Sintomatologia meningea in neonato ospitato in una struttura penitenziaria. Provvedimenti diagnostici nel soggetto e organizzativi e di profilassi nella popolazione presente. Descrizione di un caso. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. 25. Seminario Nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*). p.57-58.
- Lucentini L, Ferretti E, Fuscoletti V, Nigro di Gregorio F, Veschetti E. Determination of twenty-one cyanotoxins in Italian drinking water chain by LC-MS/MS analysis. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.65.
- Luzi I, Mirabella F, Bellino S, Mudoni S, Balducci MT, Germinario C, Torre M. Valutazione di efficacia di un intervento di protesi primaria totale di anca dal punto di vista del paziente: utilizzo del questionario Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score. In: 101. Congresso Nazionale Società italiana di ortopedia e traumatologia (SIOT 2016). Atti; 28-31 ottobre 2016; Torino. 2016. p.S230.
- Maffi D, Pasquino MT, Diana L, Luchetti L, Mandarino L, Caforio MP, Paolizzi MG, Tortora P, Caprari P. Controllo di Stato dei farmaci emoderivati in Italia dal 2010 al 2015 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s236.
- Majorani C, Domanico F, Senofonte O, Petrucci F, Pezzi V, Alimonti A. Confirmatory method for mercury determination in biological samples by amalgamation-atomic absorption spectrometry. In: 6. *International Symposium of the Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals (FESTEM)*. Abstracts; May 26-28, 2016; Catania. 2016.
- Maldini M, D'Urso G, Pagliuca G, Petretto GL, Foddai M, Gallo FR, Multari G, Caruso D, Montoro P, Pintore G. Comparison of analytical techniques to produce data for multivariate analysis: the case study of Arbutus unedo antioxidant extracts with HPTLC and HR LC-MS. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.78.
- Mancini L, Caciolli S, D'Angelo AM, Marcheggiani S, Puccinelli C, Volpi F, Volpi E, Pierdominici E, D'Ugo E, Figliomeni M, Ferrari C, Romanelli C, Marcoaldi R, Fabiani S, Grifoni R. Gestione sostenibile del ciclo delle acque nell'industria dei dispositivi medici. In: *L'ecotossicologia come strumento di gestione degli ambienti acquatici e terrestri. La ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. Abstracts; 22-24 novembre 2016; Livorno. 2016.
- Mancini L, D'Angelo AM, Caciolli S, Marcheggiani S, Puccinelli C, Volpi F, Romanelli C, Guarino C, Fabiani S, Grifoni R. A pilot study for the wastewater reuse of medical device manufactures. In: 15. *Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry. Pharmacological research and analytical approaches*. Abstract book; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Mancini L, D'Ugo E, Caciolli S, Puccinelli C, Giuseppetti R, Marcheggiani S. Il basso bacino idrografico del fiume Tevere: un approccio integrato nella valutazione dei servizi ecosistemici. In: *L'ecotossicologia come strumento di gestione degli ambienti acquatici e terrestri. La ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. Abstracts; 22-24 novembre 2016; Livorno. 2016.
- Mancini L, Romanelli C, D'Angelo AM, Guarino C, Grasso C, Caciolli S, Puccinelli C, D'Ugo E, Bugarini M, Volpi E, Volpi F, Figliomeni M, Marcheggiani S. Microbiological risk linked to use of medical devices in beauty salons. In: 15. *Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry. Pharmacological research and analytical approaches*. Abstract book; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Mannoni V, Milana MR, Gesumundo C, Giamberardini S, Padula G. Food contact articles: impact of uncertainty contributions in compliance testing. In: 2. *IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety*. Abstracts; October 2-5, 2016; Benevento. 2016. p.1-5.
- Marano G, Candura F, Lanzoni M, Profili S, Calizzani G, Ubezio G, Vaglio S, Grazzini G, Liumbruno GM. Domanda reale e attesa di immunoglobuline anti-D (Rh) in Italia, anno 2014 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s235.
- Marano G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Facco G, Liumbruno GM. Analisi dei casi di transfusion-associated circulatory overload (TACO) in Italia, anno 2014 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s291.
- Marano G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Facco G, Liumbruno GM. Analisi dei casi di transfusion-related lung injury (TRALI) in Italia, anno 2014 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s291.

- Maraschini A, Buoncristiano M, Lega I, D'Aloja P, Donati S. I flussi informativi correnti a supporto dello studio della mortalità materna. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Marcheggiani S, Romanelli C, Musmeci L, Guarino C, Grasso C, D'Angelo AM, Pierdominici E, Caciolli S, Puccinelli C, Giuseppetti R, D'Ugo E, Chiudioni F, Bugarini M, Volpi E, Volpi F, Figliomeni M, Lombardi MR, Terzulli G, Quinci G, Mancini L. Italian guidelines on microbiological quality of the water used in the medical devices industry. In: 15. *Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry. Pharmacological research and analytical approaches. Abstract book*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Marchei E, Graziano S, Pellegrini M, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. New trends in chromatography coupled to mass spectrometry applied to psychotropic drugs and doping agents. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. *Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C4). p.30.*
- Marianelli C, Mignacca SA, Dore S, Spuria L, Zanghi P, Amato B, Duprè I, Armas F, Biasibetti E, Camperio C, Lollai S, Capucchio MT, Cannas EA, Di Marco Lo Presti V. Intramammary infusion of a live culture of *Lactococcus lactis* in lactating ewes with subclinical and clinical mastitis: a promising new alternative for the treatment of mastitis? In: 2. *International Summit on Probiotics Health and Nutraceuticals. Abstracts*; September 7-9, 2016; Baltimore. 2016. p.25.
- Marsili D, Benedetti M, Bruno C, De Santis M, Fazzo L, Iavarone I, Pasetto R, Pirastu R, Zona A, Comba P. Strategia di comunicazione per un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica nei Siti Contaminati di Interesse Nazionale (SIN). In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Marsili D, Racioppi F, Comba P. A cross-disciplinary approach to analyze interactions between environmental and health inequities and socio-economic development [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:3319.
- Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A, ed. VII Seminario di studio Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C3).
- Meli P. La sperimentazione animale nelle discipline odontoiatriche. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. 3. *Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C1). p.36.*
- Milde D, Barwick V, Bettencourt da Silva RJN, Brookman B, Bulska E, Ellison SLR, et al, Patriarca M. Eurachem: a focus for analytical chemistry in Europe. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. *Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C5). p.27.*
- Milito M, Marianelli C, Belardo V, Rivera Gomis J, Formato G. Bacteria associated to different honey bees' matrices. In: 6. *Apimeditica & 5. Apiquality International Symposium. Abstracts book*; November 22-25, 2016; Roma. 2016. p.31-32.
- Minardi V, Ferrante G, Masocco M, Quarchioni E, Mastrilli V, Maggini M, Gruppo tecnico PASSI. Health literacy nelle persone con diabete. Risultati PASSI 2012-2015. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Minardi V, Ferrante G, Masocco M, Quarchioni E, Trinito MO, Lancia A, Iacovacci S, Gruppo tecnico PASSI. Guadagnare Salute a Roma: risultati PASSI 2012-2015. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Minardi V, Ferrante G, Quarchioni E, Masocco M, Gruppo di coordinamento nazionale PASSI. L'esposizione al fumo passivo: il contributo di PASSI. In: 40. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Molinari S, Caroli R, Curti M, Fruttini L, Gurin R, Guarise S, Loreti A, Motta S, Toni F. Bibliosan-BMJ: pooling resources in the creation of a new platform between library and training centre. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016. p.104-106.
- Monaco M, Pimentel de Araujo F, Ricchizzi E, Farina C, Fazii P, Mattei R, Sarti M, Moro ML, Cerquetti M, Pantosti A. Prevalence and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in long

- term care facilities in Italy. In: 26. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)*. Abstracts; April 9-12, 2016; Amsterdam. 2016.
- Mondi L, Longhi C, Conte AL, Goldoni P, Ammendolia MG, Rinaldi F, Marianecchi C, Crestoni ME, Frascchetti C, Scazzocchio F. Antibacterial properties and cytotoxicity of *Satureja montana* L. and *Coriandrum sativum* L.. In: 44. *Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia (SIM 2016)*. Abstracts; 25-28 settembre 2016; Pisa. 2016. p.86-87.
- Montico B, Lapenta C, Martorelli D, Muraro E, Comaro E, Spada M, Donati S, Santini SM, Belardelli F, Dolcetti R, Dal Col J. Exploiting immunogenic cell death features for improved dendritic cell-based therapeutic vaccine against mantle cell lymphoma. In: 14. *CIMT Annual Meeting. Mechanisms of Efficacy in Cancer Immunotherapy. Proceedings*; May 10-12, 2016; Mainz. 2016.
- Morina M, Davanzo F, Ferruzzi M, Tomoiaga A, Panzavolta G, Stella AF, Zuccoli ML, Falciola C, Molino L, Quaranta MR, Pennisi L, Biondi F, Scaravaggi G, Sangiovanni A, Giordano F, Settini L. Errori terapeutici e reazioni avverse da antineoplastici: contributo del FarViCAV. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. 25. *Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*). p.74-75.
- Morosetti G, Severini F, Bongiorno G, Fortuna C, Piffer C, Binazzi R, Simeoni J, Gradoni L. Active veterinary and entomological surveillance to assess emerging vector-borne disease risk in the Autonomous Province of Bolzano (Italy) [abstract]. *International journal of infectious diseases* 2016;45(Suppl 1):304-305.
- Murianni L, Di Pucchio A, Vanacore N. Analisi delle fonti amministrative e statistiche per misurare le demenze in Italia. In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. *Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.62-63.
- Napolitani F, Bravo E, Calzolari A, Cambon-Thomsen A, Mabile L, Rossi AM, De Castro P. CoBRA Guideline is now available to standardize citations of bioresources in journal articles. In: 15. *European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) Conference. Knowledge, Research, Innovation. Proceedings*; June 6-11, 2016; Seville. 2016.
- Narciso L, Tassinari R, Cordelli E, Villani P, Eleuteri P, Pacchierotti F, Ruspi V, Mantovani A, Maranghi F. Effects of synthetic amorphous silica nanoparticle (NM-203) on male and female reproductive systems following 90-days repeated-dose oral administration in rat [abstract]. *Reproductive toxicology* 2016;64:42-43.
- Nottolini M, Salvoni G, Facco G, Piccinini V, Catalano L, Marano G, Pupella S, Liumbruno GM. Notifica degli effetti indesiderati nei riceventi: algoritmi diagnostici per una miglior definizione del grado di severità [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s293.
- Ortolani E, Quadri F, Santarsiero A, Palattella A, Polimeni A. A material engineering approach for testing natural collagen membranes [abstract]. *Minerva stomatologica* 2016;65(3 Suppl 1):121-122.
- Padula G, Denaro M, Feliciani R, Gesumundo C, Giamberardini S, maggio A, Mannoni V, Panico O, Milana MR. Identification and quantification of migrants from plastic packagings for food contact: GC-MS applications. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. *Italian Conference Massa 2016*. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.53.
- Padula G, Mannoni V, Gesumundo C, Panico O, Milana MR. Measurements of formaldehyde migrated from food contact tableware into simulants for acidic foods: calculation of uncertainties of the "chromotropic acid" method. In: 2. *IMEKOFOODS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety*. Abstracts; October 2-5, 2016; Benevento. 2016. p.1-5.
- Panusa A, Regazzoni LG, Guidotti M, Fabbri A, Carini M, Fiorentini C. Proteomic analysis of CNF1 impurities by nanoflow liquid-chromatography coupled with an orbitrap-mass spectrometer. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. *Italian Conference Massa 2016*. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.86-87.
- Panusa A, Zuurro A, Lavecchia R, Marrosu G, Petrucci R. Is coffee silverskin actually a suitable source of either food supplements or additives? UPLC-PDA-ESI-TOF/MS metabolic profiling of aqueous extracts: natural antioxidants vs phytotoxins. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. *Italian Conference Massa 2016*. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.69.

- Parodi B, Bravo E, Casati S, Daidone MG, Milanese L, Paradiso A, Sangiorgi L, Stanta G, Lavitrano M. BBMRI.it, the Italian node of BBMRI-ERIC. In: *Europe Biobank Week. Biobanking for Health Innovation. Abstracts*; September 13-16, 2016; Vienna. 2016. p.267.
- Parodi B, Bravo E, Daidone MG, Paradiso A, Lavitrano M. BBMRI.it supports Italian collections in the path for membership. In: *Europe Biobank Week. Biobanking for Health Innovation. Abstracts*; September 13-16, 2016; Vienna. 2016. p.229.
- Pastorelli AA, Morelli S, Semeraro A, Patriarca M. Criticalities of determinations of inorganic elements in food by means of ICP-MS: experiences of the Italian national reference laboratory. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C4). p.41.
- Patriarca M, Robouch P. The fitness for purpose of analytical methods: a laboratory guide to method validation and related topics. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Abstracts*; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- Patriarca M. TrainMiC Selection and use of reference materials. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C5). p.7.
- Pelosi P, Amendola G, Attard Barbini D. Determination of pesticide residue in pork fat by acetonitrile extraction and triple quadrupole determination. In: *11. European Pesticide Residue Workshop (EPRW 2016). Programma & Book of Abstracts*; May 24-27, 2016; Limassol. 2016. p.156.
- Petaccia M, Condello M, Giansanti L, La Bella A, Leonelli F, Meschini S, Gradella Villalva D, Pellegrini E, Ceccacci F, Mancini G. The improvement of 5-Fluorouracil antitumor efficacy by cationic liposomes delivery. In: *Nanomedicine Viterbo 2016. Book of abstracts*; September 21-23, 2016; Viterbo. 2016. p.72.
- Petrini C, Morresi A, Gainotti S, Nanni Costa A. Etica del trapianto di utero: implicazioni psicologiche e qualità di vita post-trapianto. In: *40. Congresso nazionale della Società italiana trapianti d'organo (SITO). Abstracts*; 26-28 ottobre 2016; Roma. 2016.
- Piccinini V, Marano G, Catalano L, Pupella S, Facco G, Liumbruno GM. Imputabilità e gravità degli eventi avversi polmonari associati alla trasfusione: dati nazionali, 2014 [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s292.
- Pino A, Calamandrei G, Chiarotti F, Amato A, Lerone M, Sarigiannis D, Gotti A, Bocca B, Alimonti A. Italian adolescents cohort: an exposome approach. In: *6. International Symposium of the Federation of European Societies on Trace Elements and Minerals (FESTEM). Abstracts*; May 26-28, 2016; Catania. 2016. p.35.
- Pirastu R, Ranucci A, Consonni D, De Santis M, Bruno C, Conti S, Fazzo L, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Magnani C, Comba P. Aggiornamento dei tassi di mortalità: strumento fondamentale per la conduzione di studi di coorte occupazionali e residenziali. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Pirastu R, Vecchi S, Fazzo L. Applying the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology to evaluate the evidence in environmental health: the SENTIERI Project case study [abstract]. *Environmental health perspectives* 2016;ID:3664.
- Pizzi E, Spinelli A, Buoncristiano M, Lauria L, Nardone P, Bucciarelli M, Battilomo S, Gruppo Sorveglianza Bambini 0-2 anni. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dei bambini 0-2 anni nei centri vaccinali. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Polichetti AV, Andreuccetti D, Contessa GM, Falsaperla R, Lopresto V, Pinto R, Tomaiuolo M, Zoppetti N. Regulatory issues in protection of workers exposed to static magnetic fields generated by Magnetic Resonance scanners. In: *1. IEEE Conference. Advances in Magnetics. Proceedings*; March 14-16, 2016; Bormio. IEEE; 2016. p.1-2.
- Polichetti AV, Pozzi R. Health consequences of the use of conducted electrical weapons. In: *4. Convegno nazionale Interazione tra campi elettromagnetici e biosistemi. Atti*; July 4-6, 2016; Milano. 2016. p.89-90.
- Ponzani V. Ritorno al presente: il bibliotecario tra innovazione digitale e prospettive occupazionali. In: *Bibliotecari ai tempi di Google. Profili, competenze, formazione. Atti*; 17-18 marzo 2016; Milano. 2016. p.270-274.
- Pupella S. Evoluzione della normativa sulle sostanze di origine umana e i sistemi ispettivi in Europa: la joint action europea VISTART [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s158-s159.



- Pupella S. Strategie di razionalizzazione della rete italiana ITCBN alla luce dei risultati di una analisi dei costi [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s128-s130.
- Quaranta MT, Spinello I, Paolillo R, Macchia G, Boe A, Ceccarini M, Labbaye C, Macioce P. miR-143/β-DB/synapsin I, new players in early stages of neural differentiation. In: *14. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV 2016). Abstracts*; 20-23 settembre 2016; Roma. 2016. p.98.
- Raccichini A, Briganti P, Fabbietti P, Mercuri G, Lattanzio F, Vanacore N, Pelliccioni G. Intervento psicoeducazionale e di supporto ai caregiver di persone con demenza. In: Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.76.
- Rainaldi G, Paris D, Melck D, Battaglia A, Fattorossi A, Ascierio PA, Sini MC, Palomba G, Rozzo C, Pisano M, Motta A, Palmieri G, Manca A. Genetic and metabolomic analyses of melanoma three-dimensional multicellular spheroids toward the assessment of specific signatures associated with tumor radiosensitivity and immunogenicity. In: *3. Convegno annuale dell'Istituto di chimica biomolecolare (ICB). Abstracts*; September 28-30, 2016; Catania. 2016. p.34.
- Ricci M, Mattia E, Comanducci A, Conte MP, Ammendolia MG, Rinaldi F, Marianecchi C, Carafa M, Longhi C. Resveratrol-loaded nanoemulsions: *in vitro* activity on cancer cell lines of different origin. In: *44. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia (SIM 2016). Abstracts*; 25-28 settembre 2016; Pisa. 2016. p.166-167.
- Risoluti R, Caprari P, Sorrentino F, Bozzi C, Materazzi S. Advances in hereditary hemolytic anemias: thermogravimetry coupled with chemometrics as a new promising tool. In: *38. National Congress on Calorimetry, Thermal Analysis and Applied Thermodynamics (AICAT 2016). Book of abstracts*; September 25-28, 2016; Ischia. 2016. p.7.
- Risoluti R, Materazzi S, Luciani M, Amato A, Bozzi C, Caprari P. Nuove frontiere di indagine per la diagnosi di anemia emolitica congenita: l'analisi termogravimetrica associata alla chemiometria [abstract]. *Biochimica clinica* 2016;40(Spec Suppl):S69.
- Roberto G, Barone-Adesi F, Giorgianni F, Pizzimenti V, Bartolini C, Maggini M, Da Cas R, Spila Alegiani S, Ferrajolo C, Lapi F, Francesconi P, Trifirò G, Poluzzi E, Baccetti F, Gini R. Pattern di utilizzo dei farmaci incretinici nella pratica clinica. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *25. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12-13 dicembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C7*). p.85-86.
- Romanelli C, Guarino C. Medical devices borderline: regulatory aspects. In: *15. Italian-Hungarian Symposium on Spectrochemistry Pharmacological Research and Analytical Approaches. Abstracts*; June 12-16, 2016; Pisa. 2016.
- Rondinelli MB, Coluzzi S, De Rosa A, De Rosa G, Giovannetti G, Liunbruno GM, Pastorelli D, Rainaldi A, Serafini R, Tirindelli MC, Vaglio S, Matteocci A. Survey sulla gestione interdisciplinare della PPH: risultati preliminari della delegazione SIMTI Regione Lazio [abstract]. *Blood transfusion* 2016;14(Suppl 3):s256.
- Rowinski M, Cadum E, Alimonti A, Bena A, Bocca B, Chiusolo M, Farina E, Gandini M, Oreggia M, Pino A, Procopio E, Salamina G, Lollobrigida F. Confronto tra i livelli di metalli nelle urine e nel particolato di un campione di residenti nell'area metropolitana di Torino. In: *40. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 19-21 ottobre 2016; Torino. 2016.
- Rubini S, Galletti G, Boschetti L, Berardelli C, Lanni L, Cozzi L, Suffredini E. Studio sull'efficacia della depurazione di CDM a ciclo aperto e a ciclo chiuso. In: *5. Convegno nazionale della Società italiana ricerca applicata molluschicoltura (SIRAM). Le misure comunitarie per lo sviluppo della molluschicoltura. Abstracts*; 10-11 novembre 2016; Roma. 2016. p.47-48.
- Salizzoni S, D'Errigo P, Barbero C, Ferrigno L, Rosato S, Barbanti M, Tamburino C, Rinaldi M, Seccareccia F. Futility in transcatheter Aortic Valve Implantation: result from the Italian Multicenter OBSERVANT Study [abstract]. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68(18 Suppl B):B273.
- Scalfaro C, Iacobino A, Nardis C, Franciosa G. Use of new *in vivo* model (Galleria mellonella) to evaluate the efficacy of two probiotics strains against intestinal pathogens [abstract]. *Journal of clinical gastroenterology* 2016;50(Suppl 2):224-225.
- Schietroma I, Giustini N, Serafino S, De Girolamo G, Corano Scheri G, Najafi Fard S, Andreotti M, Scagnolari C, Ceccarelli G, D'Ettore G, Vullo V. Probiotics modulate TH1/TH17 and IFN response in HIV patients on suppressive CART. In: Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A, ed. *VII Seminario di studio Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il*

- confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C3*). p.39.
- Scoppola M, Ventura J, Pugliese S, Forgelli A, Agresti C, Ambrosini E, Barbaro MC, Salinetti S, Sorrentino E, De Castro P, Di Pucchio A, Lacorte E, marzolini F, Vanacore N. Alternanza scuola-lavoro ISS/MIUR: percorso "Osservatorio demenze: ricerca in sanità pubblica". In: Di Pucchio A, Lacorte E, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 10. Convegno Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 novembre 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C6*). p.86-87.
- Semeraro A, Patriarca V, Pastorelli AA, Morelli S, Sagratella E, Ciprotti M, Ciaralli L, Stacchini P, Patriarca M. Result of a proficiency test for Cd, Cu, Hg and Pb in pork meat. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.22.
- Settimi L, Giordano F, Celentano A, Lauria L, Sesana F, Davanzo F. Surveillance of pediatric exposure to laundry detergents: comparison between cases exposed to liquid capsules and traditional products [abstract]. *Clinical toxicology* 2016;54(Suppl 1):376.
- Settimi L, Lauria L, Celentano A, Giordano F, Sesana F, Davanzo F. Rate estimates and trends of pediatric exposure to liquid laundry detergent capsules in Italy [abstract]. *Clinical toxicology* 2016;54(Suppl 1):374.
- Sibbesen LP, Barwick V, Bogan Y, Morillas Bravo PP, Bulska E, Cantwell H, Clancy J, Ellison SLR, Gjengedal ELF, Gregori E, Karlsson A, Muller Mersin H, Patriarca M, Pohl B, Robouch P, Vercruyse I, Yilmaz A, Perihan Yolci O, Örnemark U. The eurachem method validation working group. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Abstracts*; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- Sinibaldi R, Conti A, Pecci R, Traini T. Fusione 3D di immagini TAC e risonanza: qualità dell'osso rigenerato con e senza biomateriale. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. 3. Convegno Nazionale FORM. Forum On Regenerative Methods. Metodiche rigenerative: applicazioni innovative in odontostomatologia e ortopedia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7-8 aprile 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C1*). p.25.
- Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Fornari Luswergh G, D'Amato M, Turco AC, Di Gregorio M, Ciaralli L. Survey on the outcome of proficiency testings organized by the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.33.
- Sorbo A, Ciprotti M, Turco AC, Colabucci A, Di Gregorio M, Giordano R, Ciaralli L. Proficiency testing for the food sector: the experience of the European Union reference laboratory for chemical elements in food of animal origin. In: 2. *IMEKOFODDS International Conference. Promoting Objective and Measurable Food Quality & Safety. Proceedings*; October 2-5, 2016; Benevento. 2016. p.17-22.
- Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*).
- Sorbo A. 24th proficiency testing on honey: overview of statistical analysis and comments on results. In: Sorbo A, D'Amato M, Fornari Luswergh G, Ciaralli L, ed. Annual Workshop of the European Union Reference Laboratory for chemical elements in food of animal origin. Istituto Superiore di Sanità. Rome, September 28, 2016. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C5*). p.4-5.
- Spuria L, Armas F, Camperio C, Biasibetti E, Frassanito P, Giovannelli C, D'Agostino C, Capucchio MT, Marianelli C. Intramammary infusion of a live culture of *Lactococcus lactis* in lactating mice: preliminary data. In: 2. *International Symposium on Alternatives to Antibiotics (ATA). Challenges and Solutions in Animal Production. Programme & book of abstracts*; December 12-15, 2016; Paris. 2016. p.73.
- Spuria L, Sossella M, Mignacca SA, Amato B, Grego E, Camperio C, Armas F, Biasibetti E, Biasato I, Barbero R, Dore S, Cannas Agnese E, Di Marco Lo Presti V, Capucchio MT, Marianelli C. Evaluation of the interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-8 gene expression in healthy sheep udders infused with live *Lactococcus lactis*: preliminary data. In: 34. *Meeting of the European Society of Veterinary Pathology (ESVP) and 27. Meeting of the European College of Veterinary Pathologists (ECVP). Abstracts*; September 7-10, 2016; Bologna. 2016. p.211.

- Stringaro A, Colone M, Primavera R, Mincione G, Di Francesco M, Di Marcantonio MC, Savino L, Puca V, Geminiani C, Grande R. Ultrastructural characterization of Membrane Vesicles (MVs) produced by *Lactobacillus reuteri*. In: *Nanomedicine Viterbo 2016. Book of abstracts*; September 21-23, 2016; Viterbo. 2016. p.107.
- Suffredini E, Garofalo F, Salzano C, Cozzi L, De Marco G, Romano M, Pesce A. Valutazione della presenza di Norovirus, Epatite A, Epatite E, Astrovirus, Adenovirus, Aichivirus e Rotavirus in molluschi bivalvi al commercio. In: *17. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 28-30 settembre 2016; Pacengo di Lazise. 2016. p.318-319.
- Suffredini E, La Rosa G, Proroga YTR, Della Libera S, Gregori G, Capuano F, De Medici D. Noroviruses in bivalve shellfish, in production waters and at discharge points: molecular characterization and source attribution. In: *5. Food and Environmental Virology Conference (ISFEV 2016). Proceedings*; September 13-16, 2016; Kusatsu. 2016. p.174-176.
- Suffredini E, La Rosa G, Proroga YTR, Iaconelli M, De Bono F, Capuano F, De Medici D. Hepatitis E detection and characterization in water source discharges, seawater and in shellfish production areas in Italy. In: *5. Food and Environmental Virology Conference (ISFEV 2016). Proceedings*; September 13-16, 2016; Kusatsu. 2016. p.171-173.
- Suffredini E, Le QH, Di Pasquale S, Pham TD, Losardo M, To KA, De Medici D. Prevalence and quantitative analysis of Noroviruses, Hepatitis A and E, Astroviruses and Adenoviruses in bivalve molluscs produced and commercialized in Vietnam. In: *5. Food and Environmental Virology Conference (ISFEV 2016). Proceedings*; September 13-16, 2016; Kusatsu. 2016. p.165-167.
- Suffredini E, Le QH, Di Pasquale S, Pham TD, To KA, De Medici D. Prevalence and quantitative analysis of Noroviruses, Hepatitis A and E, Astroviruses, Aichiviruses and Adenoviruses in bivalve molluscs produced and commercialized in Vietnam. In: *Scientific Conference 2016. Rapid Methods in Seafood Analysis. Abstract book*; December 1-2, 2016; Hanoi. 2016.
- Suffredini E, Le QH, Pham TD, Cozzi L, Losardo M, To KA, De Medici D. Enumeration and characterization of *Vibrio* ssp isolates from bivalve molluscs in Vietnam. In: *Scientific Conference 2016. Rapid Methods in Seafood Analysis. Abstract book*; December 1-2, 2016; Hanoi. 2016.
- Suffredini E, Proroga YTR, Cozzi L, Dimaro O, Di Pasquale S, Losardo M, Capuano F, De Medici D. Trend of hepatitis A virus in bivalve molluscs production areas following a contamination event. In: *5. Food and Environmental Virology Conference (ISFEV 2016). Proceedings*; September 13-16, 2016; Kusatsu. 2016. p.168-170.
- Talamini L, Morelli F, Viscotti FG, Aureli F, Violatto MB, Jacobs A, Hollanders K, Iannarelli L, Giovannozzi AM, Rossi AM, Fiordaliso F, Nelissen I, Cubadda F, Bigini P. An integrated platform to evaluate the interaction between E171 and the gastro-intestinal tract. In: Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Barea Toscan MC, Mantovani A, ed. *Second National Conference Nanotechnologies and nanomaterials in the food sector and their safety assessment. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 29, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (ISTISAN Congressi 16/C2). p.23-24.*
- Taruscio D, Pulciani S, Carbone P, Granata O, Kodra Y. The P4 medicine and rare diseases: from Hippocrates to omics technologies. In: *11. International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). Handbook*; October 19-22, 2016; Cape Town. 2016. p.39.
- Torre M, Carrani E, Sette A, Luzi I, Ridolfi F, Masciocchi M, Ceccarelli S, Bellino S, O'Donohue G, Graves S. Interoperability between the Italian Arthroplasty Registry Medical Devices Library and the International Consortium of Orthopaedic Registries Global Library. In: *5. International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; May 28-30, 2016; Manchester. 2016.
- Torre M, Luzi I, Del Manso M, Mirabella F, Masciocchi M, Galati F, Carrani E, Ceccarelli S, Bellino S. Italian Arthroplasty Registry: highlights from the 2015 annual report. In: *5. International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR). Abstracts*; May 28-30, 2016; Manchester. 2016.
- Valeriani F, Sanzari S, Bonadonna L, Ferretti E, Brandi G, Beltrami P, Di Rosa E, Fabiani L, Fantuzzi G, Fumo F, Gradilone A, Grillo OC, Izzotti A, Leoni E, Liguori G, Marensi L, Privitera G, Tortorella F. La consultazione nazionale per la revisione della normativa igienico-sanitaria sulle piscine: un processo in corso. In: *49. Congresso nazionale della Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica. Atti congressuali*; 16-19 novembre 2016; Napoli. 2016.
- Veronesi G, Giampaoli S, Gianfagna F, Palmieri L, Vanuzzo D, Grassi G, Cesana G, Ferrario M. OS 06-07 combining short-and long-term risk scores in primary prevention of major cardiovascular disease events in low

- incidence populations: an assessment of clinical utility [abstract]. 26. *Meeting of the International Society of Hypertension (Hypertension Seoul 2016)*. Abstract book 2016;34 (Suppl 1):e63-e64.
- Veschetti E, Ferretti E, Murtas S, Aragona I, Di Martino F, Lucentini L. Thallium removal with gas-water mixtures from naturally-contaminated urban drinking water networks: efficacy assessment by ICP-MS. In: Fiori M, Giorgi G, Civitareale C, Patriarca V, Gregori E, ed. Italian Conference Massa 2016. Istituto Superiore di Sanità, Rome, September 6-8, 2016. Abstract book. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (*ISTISAN Congressi 16/C4*). p.40.
- Villani P, Cordelli E, Eleuteri P, Narciso L, Tassinari R, Ruspi V, Maranghi F, Cubadda F, Aureli F, Pacchierotti F. Evaluation of synthetic amorphous silica nanoparticles toxicity on the male reproductive system in rats after sub-chronic oral exposure. In: 14. *Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV 2016)*. Abstracts; 20-23 settembre 2016; Roma. 2016. p.89.
- Vos SJB, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, Deckers K, De Vugt M, Carrière I, Dartigues JF, Peres K, Artero S, Ritchie K, Galluzzo L, Scafato E, Frisoni GB, Huisman M, Comijs HC, Sacuiu S, Skoog I, Irving K, O'Donnell CA, Verhey FRJ, Visser PJ, Köler S. Modifiable risk factors for prevention of dementia in midlife and late life: the LIBRA index. In: *Alzheimer's Association International Conference*. Abstracts; July 22-28, 2016; Toronto. 2016.
- Wegscheider W, Barwick V, Bettencourt da Silva RJN, Brookman B, Bulska E, Ellison SLR, Magnusson B, Milde D, Patriarca M, Rachetti A, Ramsey MH, Sibbesen LP, Eftimie Totu E, Tsimillis K, Vercruyse I, Williams A. Eurachem: a focus for analytical chemistry in Europe. In: *Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges*. Abstracts; May 9-10, 2016; Gent. 2016.
- Whitaker BI, Fehily D, Navarro A, Petrisli E, Strong DM, Noel L, Nunez JR, Nanni Costa A. Adverse outcomes of blood donation and transfusion in international library of medical products of human origin. In: *AABB Annual Meeting 2016*. Abstracts; October 22-25, 2016; Orlando. 2016.
- Wieser A, De Angelis C, Trompier F, Quattrini MC, Della Monaca S, Fattibene P. Composition of the EPR spectrum of gamma and light exposed Gorilla Glass. In: 18. *International Conference on Solid State Dosimetry*. Abstracts; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Woda C, Bassinet C, Discher M, Bortolin E, Della Monaca S, Fattibene P, Quattrini MC, Sholom S, McKeever SWS, Cemusová Z, Eckendahl D, Van Hoey O, Bossin L, Bailiff I, Eakins JS, Geber-Bergstrand T, Christiansson M, Veronese I, Galli A, Panzeri L, Martini M, Lee J, Kim J. A EURADOS TL inter-comparison of display glass from mobile phones for retrospective dosimetry. In: 18. *International Conference on Solid State Dosimetry*. Abstracts; July 3-8, 2016; Munich. 2016.
- Zijno A, Palamides J, Andreoli C, De Berardis B, Barone F. Genotoxicity assessment of Silica and Titania on BEAS-2B cells in the framework of EU NaNoReg project. In: 8. *International Nanotoxicology Congress (Nanotox 2016)*. Abstracts; June 1-4, 2016; Boston. 2016.
- Zoratto F, Cordeschi G, Grignani G, Bonanni R, Alleva E, Carere C, Mather JA. Individual differences in prey capture behaviour of adult male cuttlefish (*Sepia officinalis*). In: 8. *European Conference on Behavioural Biology (ECBB 2016)*. Book of Abstracts; July 12-15, 2016; Vienna. 2016. p.155.
- Zoratto F, Palombelli G, Ruocco LA, Carboni E, Laviola G, Sadile AG, Adriani W, Canese R. Enhanced limbic impaired cortical-loop connection onto hippocampus of NHE rats: application of resting state functional connectivity in a preclinical ADHD model. In: 46. *Annual Meeting of the Society for Neuroscience*. Abstracts; November 12-16, 2016; San Diego. 2016.

*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di luglio 2017, 2° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, luglio 2017*