



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
PIANO ATTIVITÀ 2009-2011**

**Descrizione di Dipartimenti, Centri, Servizi  
e Progetti speciali**

**Vol. 1**

Istituto Superiore di Sanità

**Istituto Superiore di Sanità. Piano Attività 2009-2011. Descrizione di Dipartimenti, Centri, Servizi e Progetti speciali. Vol. 1.**

vii, 226 p.

Il presente Piano Attività 2009-2011 è costituito da tre volumi. Il primo volume contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), illustra sinteticamente la programmazione delle sue attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi e fornisce un quadro sintetico di tali attività nel triennio precedente (2006-2008). Il secondo volume presenta le linee di ricerca e le attività di controllo per il triennio 2009-2011 suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi. Il terzo volume riporta in elenco alfabetico le pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS prodotte nel triennio 2006-2008.

*Parole chiave:* Istituto Superiore di Sanità, Relazioni triennali, Sanità pubblica

Istituto Superiore di Sanità

**Istituto Superiore di Sanità. Activity Plan 2009-2011. Description of Departments, Centres, Services, and Special projects. Vol. 1.**

vii, 226 p. (in Italian)

This Plan 2009-2011 of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) is published in three volumes. The first volume contains a description of the organizing and normative structure of the ISS, and the planning of its activity in research, control, expertise and education divided into Departments, Centres and Services, and gives a brief outlook of these activities performed in the previous three year period (2006-2008). The second volume offers the research and the control activity for 2009-2011 divided into Departments, Centres and Services. The third volume contains the alphabetical list of the bibliographic references of the publications of ISS scientists in 2006-2008.

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

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Cristina D'Addazio, Fabiola Giuliano (Presidenza) e Paolo Roazzi (Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

---

© Istituto Superiore di Sanità

*Coordinamento redazionale:* Paola De Castro e Sandra Salinetti (Settore Attività Editoriali)

# INDICE

<b>Lista degli acronimi</b> .....	v
<b>Premessa</b> .....	vii
<b>Quadro generale</b> .....	1
Profilo storico .....	3
Struttura organizzativa .....	4
Accordi di collaborazione .....	5
Politica della ricerca in ISS .....	6
Attività di controllo, prevenzione, consulenza .....	10
Attività di formazione .....	13
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica .....	15
Attività internazionali .....	19
<b>L'Istituto Superiore di Sanità nel nuovo assetto dei servizi per la salute italiana</b> .....	23
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo .....	25
L'Istituto Superiore di Sanità nella transizione dalla sanità alla salute .....	28
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale .....	28
<b>Attività di ricerca e controllo per Dipartimenti, Centri e Servizi</b> .....	37
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria .....	41
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze .....	45
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare .....	50
Dipartimento del Farmaco .....	52
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate .....	66
Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare .....	67
Dipartimento di Tecnologie e salute .....	73
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS .....	77
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute .....	81
Centro nazionale delle sostanze chimiche .....	91
Centro nazionale malattie rare .....	94
Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici .....	100
Centro Nazionale Sangue .....	104
Centro Nazionale Trapianti .....	107
Organismo di valutazione e accreditamento .....	109
Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale .....	113
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali .....	116
Ufficio per le Relazioni Esterne .....	120
Unità di bioetica .....	122
 Risultati dell'attività dell'ISS nel triennio 2006-2008 .....	 124

<b>Progetti speciali</b> .....	129
Accordo di collaborazione Italia-USA .....	131
Malattie rare.....	131
Oncologia.....	132
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica .....	135
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health .....	136
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS .....	137
Accordo tra ISS e National Library of Medicine (NLM): formazione medica e servizi sanitari.....	138
AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) .....	139
Archivi sostanze e preparati pericolosi.....	141
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale .....	142
Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico .....	144
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	146
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	149
Controllo dei dispositivi medici.....	152
Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) .....	152
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca.....	154
<i>Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria     of potential bioterrorism risk</i> .....	156
<i>European AIDS Treatment Network (NEAT)</i> .....	157
<i>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership     for Poverty Related Diseases (EDCTP)</i> .....	158
Incidenti in ambienti di civile abitazione.....	160
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali .....	161
Lotta al doping sportivo.....	166
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	167
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga .....	170
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie.....	171
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta .....	172
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe) .....	173
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS .....	174
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero .....	175
Programma Oncotecnologico .....	176
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	178
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita .....	179
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori .....	181
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC).....	183
Registro nazionale della legionellosi .....	186
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	186
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 .....	188
Registro nazionale gemelli .....	189
Registro nazionale malattie rare .....	190
Progetto SARS.....	192
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) .....	193

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) .....	195
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo .....	197
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS .....	198
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario .....	201
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net) .....	204
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir.....	204
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio .....	206
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia .....	206
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	207
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita .....	209
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini .....	211
<b>Attività amministrativa</b> .....	<b>213</b>
<b>Programmazione delle risorse</b> .....	<b>217</b>
Piano finanziario.....	219
Piano per il personale .....	220
<b>Note conclusive</b> .....	<b>223</b>



## LISTA DEGLI ACRONIMI

### Dipartimenti

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

### Centri

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

### Servizi

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

<b>URE</b>	Ufficio per le Relazioni Esterne
------------	----------------------------------



## **PREMESSA**

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.

La "logica di programma" viene a caratterizzare la definizione degli obiettivi scientifici dei progetti di ricerca ISS a seguito del Regolamento emanato con DPR 754/1994. In esso si fa esplicito riferimento al piano triennale dell'Istituto, inteso quale documento di programma che deve identificare attività scientifiche, priorità, risorse umane e finanziarie e che deve essere adottato come piano di scorrimento rispetto al piano annuale.

Il Piano triennale di attività, aggiornato annualmente, è quindi in armonia con il Piano Sanitario Nazionale (PSN) e stabilisce gli indirizzi generali, gli obiettivi, le priorità, le risorse e il fabbisogno di personale per la durata dell'intero triennio. Agli obiettivi del PSN si uniforma la programmazione annuale dell'Istituto che costituisce l'attività preliminare alla formazione del bilancio di previsione.

Una più articolata esplicazione delle attività descritte nel Piano, con riferimento al lungo periodo (fino al 2011), sono riservati agli aggiornamenti annuali del Piano stesso. Rispetto all'inevitabile approssimazione del documento triennale, tali aggiornamenti riporteranno nel dettaglio le linee di sviluppo dell'Istituto elaborate sulla base dei rendiconti annuali di attività.



## **Quadro generale**



## **Profilo storico**

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

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

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

Nel 1958, con la creazione del Ministero della sanità, l'Istituto viene a dipendere dal Ministro della sanità. Sin dai primi anni l'ISS condensa la sua attività sui due fronti della ricerca e dei controlli sanitari nei settori originari di intervento: malariologia, fisica, chimica, batteriologia. Intorno al 1960 amplia notevolmente il suo raggio di attività, soprattutto nel campo della chimica terapeutica e microbiologica, grazie anche alla costituzione di un apparato organizzativo evoluto rispetto a quello dei primi anni.

A partire dalla Legge 25 agosto 1973, n. 519 che reca "modifiche ai compiti, all'ordinamento e alle strutture" dell'Istituto è possibile seguire storicamente l'evoluzione dell'ordinamento interno dell'Istituto, grazie a un'azione sistematica di rilevazione dell'attività scientifica prodotta e di programmazione di quella a venire. Con regolamento interno approvato con DM 30 aprile 1976 l'ISS si va progressivamente affrancando da una configurazione interna ancora di impronta ministeriale, legata in origine al Ministero dell'interno, per assumere un'articolazione più confacente ai rinnovati compiti istituzionali.

Con la riforma sanitaria del 1978 (L 23 dicembre 1978 n. 833) l'Istituto diventa organo tecnico-scientifico dell'SSN "dotato di strutture e ordinamenti particolari e di autonomia scientifica". L'Istituto dipende dal Ministro della sanità ed è chiamato a regolare i propri rapporti con le Regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche nell'ambito delle funzioni di indirizzo e coordinamento esercitate dallo Stato.

Con la Legge 833/1978 il legislatore ha voluto prevedere per l'Istituto la possibilità di attuare con la massima flessibilità le ristrutturazioni interne, di fronte alle urgenti necessità sanitarie del Paese e in adesione alle nuove finalità di raccordo tra l'Istituto e le istituzioni dell'SSN. Lo strumento di modifica dell'ordinamento viene individuato dalla legge in un provvedimento ministeriale ed è, infatti, con DM 21 novembre 1987 n. 528 che, ad opera di un regolamento interno, si attua la seconda modifica strutturale dell'ISS dopo la Legge di riforma del 1973.

Rispetto alle soluzioni organizzative formulate nell'attuale fase di riordino, il decreto del 1987 prefigura un'impronta dipartimentale dell'assetto interno, a testimonianza di una volontà costante di razionalizzazione delle varie componenti dell'Istituto.

Un fattore qualificante nell'evoluzione dei profili professionali del personale dell'ISS è stata la rideterminazione della pianta organica intervenuta ai sensi del DPR 12 febbraio 1991 n. 171 che ha consentito di incrementare la dotazione dell'Istituto con unità di personale fortemente specializzato. Oltre alla figura del ricercatore volta ad indirizzare l'attività dell'Istituto verso il naturale corso dell'evoluzione tecnico-scientifica, assume rilievo determinante quella di tecnologo, indispensabile per accrescere i livelli di efficacia dei compiti di supporto affidati ai servizi tecnici.

Ancora una volta, con il DL.vo 30 giugno 1993, n. 267, vengono riformulate natura, funzioni e criteri di organizzazione dell'Istituto, con interventi mirati a costituire per l'ISS un'effettiva agilità operativa confacente agli obiettivi di un'istituzione di ricerca.

Il Decreto sancisce per l'Istituto il duplice ruolo di ente strumentale ed ente di ricerca, conferendo ad esso autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

Il Regolamento di riordino che ne segue (emanato con DPR 21 settembre 1994, n. 754) inaugura una gestione amministrativa più fluida e interviene a potenziare gli strumenti di valutazione di merito dell'attività scientifica, sia di ricerca che di controllo, sulla base di criteri in uso nella comunità scientifica internazionale. Questo decreto ha previsto inoltre una revisione dell'articolazione interna modellata in dipartimenti che coordinano il lavoro svolto da più laboratori e servizi, al fine di un migliore utilizzo delle risorse da riservare a specifici programmi di attività scientifica.

A seguito dell'ultimo regolamento di organizzazione, il DPR n. 70 del 2001, l'Istituto ha assunto la veste di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile ed è sottoposto alla vigilanza del Ministro della sanità. La missione dell'Istituto è quella di esercitare nelle materie di competenza dell'area sanitaria del Ministero della sanità funzioni e compiti tecnico-scientifici e di coordinamento tecnico; in particolare la missione è quella di svolgere funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica.

Grazie alla nuova configurazione interna, strutturata in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici, l'Istituto svolge le sue funzioni nel contesto di una amministrazione pubblica della sanità rinnovata nei suoi fondamenti e orientata sempre più alle istanze del decentramento.

Il regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina di lavoro dei dipendenti dell'ISS (decreto del Presidente dell'ISS 24/01/2003) detta, come principi generali, fra gli altri, la funzionalità rispetto ai compiti e ai programmi di attività, per il perseguimento degli obiettivi di efficienza, efficacia ed economicità; l'ampia flessibilità, garantendo adeguati margini alle determinazioni operative relative all'organizzazione degli uffici e alla gestione dei rapporti di lavoro; la rispondenza dell'azione amministrativa al pubblico interesse; il collegamento delle attività delle strutture organizzative; la garanzia dell'imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

## **Struttura organizzativa**

La nuova disciplina di riordino delle funzioni e dell'articolazione interna dell'Istituto è riportata nei regolamenti di esecuzione del DPR 70/2001 e inaugura un processo di innovazioni sostanziali nella politica istituzionale dell'ISS.

Gli interventi di riorganizzazione previsti dalla normativa hanno investito infatti l'intera ossatura degli organi dell'Istituto e ne hanno determinato un rinnovato impianto strutturale sia nell'area tecnico-amministrativa che in quella tecnico-scientifica.

Il fine ultimo di questo generale processo di trasformazione coincide con la volontà di semplificare le procedure di governo dell'Ente e di promuoverne l'azione e la competitività in adesione a una moderna concezione dell'intervento pubblico a sostegno della salute.

Un elemento propulsivo della visibilità dell'Istituto in un contesto di azione nazionale e internazionale è costituito dalle funzioni di staff alla Presidenza rivolte alla comunicazione istituzionale sia sul fronte delle attività culturali e di cooperazione tecnico-scientifica (Ufficio relazioni esterne) sia sul piano dell'informazione ai mezzi di comunicazione sociale (Ufficio stampa). Anche sul versante della comunicazione agli operatori esterni l'Istituto si è voluto dotare di una struttura in grado di assicurare la massima trasparenza e fluidità dei flussi informativi nei confronti di tutti i soggetti che vengono in contatto con l'attività dell'Ente (Ufficio relazioni con il pubblico).

Altro settore portante della nuova intelaiatura funzionale dell'ISS è rappresentato dall'attività di verifica degli atti di gestione tecnico-scientifica e amministrativa rispetto a quelli di indirizzo, attraverso analisi degli obiettivi prescelti in rapporto alle risorse assegnate e in base alla predisposizione di indicatori di qualità dell'azione amministrativa (Servizio valutazione e controllo strategico in raccordo con Ufficio programmazione e controllo di gestione).

Un'ulteriore espressione dell'autonomia gestionale dell'Istituto nella sua veste di ente pubblico è l'istituzione di una struttura deputata a fornire consulenza giuridica e a patrocinare gli interessi dell'Istituto in sede giurisdizionale (Ufficio affari legali).

Quanto alla nervatura tecnico-scientifica dell'Istituto, la caratteristica emergente del nuovo modello organizzativo è l'individuazione di strutture riferite ad attività omogenee (Dipartimenti), in stretta correlazione con altre componenti (Centri nazionali) aventi funzioni di coordinamento tra le unità intramurali e le istituzioni esterne, e con una rete di unità (Servizi tecnico-scientifici) riservate all'espletamento di attività strumentali alle finalità dell'Ente.

Lo sforzo di razionalizzazione dell'originaria impalcatura dell'Istituto su singoli laboratori e servizi si risolve dunque, con il nuovo ordinamento, nella convergenza di attività interdisciplinari preordinate a risultati comuni a determinate aree di intervento nella realtà sanitaria.

La ripartizione delle attività istituzionali in grandi aree disciplinari corrispondenti a Dipartimenti e Centri nazionali ha espresso la volontà di convogliare gli interventi dell'ISS sui settori ritenuti di prioritario interesse strategico per la tutela della salute pubblica.

Inoltre, la concentrazione in ciascun Dipartimento di molteplici finalità di intervento definisce nettamente il carattere interdisciplinare degli ambiti di ricerca e, al tempo stesso, la trasversalità degli indirizzi di ricerca perseguiti dalle singole aree.

In questo quadro di fitta interconnessione di funzioni si colloca un fattore di estrema agilità normativa che consente, previa delibera del Consiglio di amministrazione, la creazione di eventuali nuovi Centri, anche a carattere temporaneo, di fronte a necessità contingenti collegate alle attività istituzionali.

## **Accordi di collaborazione**

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

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

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

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

## **Politica della ricerca in ISS**

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

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

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

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

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

Del resto, una tendenza maturata dall'Istituto soprattutto a seguito della legge istitutiva dell'SSN è stata proprio l'integrazione di competenze scientifiche diverse, il che ha generato

flessibilità nella struttura e incrementi di produttività nelle varie attività istituzionali, anche a fronte di quote di bilancio rimaste sostanzialmente invariate per alcuni anni.

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

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

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

- Area 1: Farmaci
- Area 2: Tecnologie biomediche
- Area 3: Disturbi mentali e neurologici
- Area 4: Tumori
- Area 5: Malattie infettive e parassitarie
- Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
- Area 7: Genetica umana
- Area 8: Sangue
- Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
- Area 10: Salute e ambiente
- Area 11: Radiazioni
- Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
- Area 13: Garanzia della qualità
- Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'Ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma nazionale per la ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

Sulla base dei fondi stanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN), di cui all'art. 12 del DL.vo 502/1992, l'Istituto ha avviato dal 1993 le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca corrente e finalizzata e di intervento sul territorio. In tal modo si è attuato l'effettivo orientamento della ricerca italiana verso gli obiettivi del PSN, attraverso progetti pluriennali di interesse nazionale che hanno avuto l'effetto di impegnare il Governo in una politica di erogazione continuativa di finanziamenti per la ricerca.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

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

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

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

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

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero

della Salute e da parte del Ministero degli Affari Esteri (MAE) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

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

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

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

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

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

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali della BSE, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

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

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

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

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; Unione Europea) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è Centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

È pertanto un doppio binario quello che attraversa la vita dell'ISS ed è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie.

## **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), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

Per quanto attiene ai farmaci antivirali, l'ISS, anche in collaborazione con varie università, sta saggiando le attività antivirali di composti efficaci e poco costosi appartenenti alla famiglia delle clorochine nonché l'uso antinfluenzale di peptidi derivanti da anticorpi inibitori dell'emoagglutinina virale. I risultati preliminari di queste ricerche hanno già offerto dati incoraggianti. Mentre per quanto attiene al vaccino, l'ISS è parte di un progetto europeo che in prima linea sta costruendo un vaccino ottenuto esclusivamente su colture cellulari senza l'uso di uova embrionate di pollo (progetto FLUPAN).

L'ISS coordina anche la rete nazionale dei laboratori dell'influenza che, come centro di riferimento, assicura la rapidità e la qualità della diagnosi di virus influenzali nel nostro Paese, costituendo questo un caposaldo per la preparazione a un'eventuale pandemia.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno

dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti.

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

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

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

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

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

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

## **Attività di formazione**

### **Quadro di riferimento**

L'ISS si caratterizza per una consolidata e apprezzata tradizione ed esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività didattica ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il management sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle moderne tecnologie di formazione a distanza (FAD).

In particolare l'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le Regioni, le Università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico. Le iniziative sono, di consueto, pianificate su base annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei Dipartimenti e dei Servizi tecnici dell'Istituto come pure si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'approccio interdisciplinare degli argomenti e dall'attenzione all'appropriatezza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale. In ogni caso, viene fatto riferimento ai moderni principi di formazione dell'adulto (andragogia) e alle attuali tecnologie disponibili di FAD.

In relazione al quadro di riferimento generale appena delineato, nel triennio 2009-2011 si organizzeranno manifestazioni rispondenti al fabbisogno formativo del personale del Servizio Sanitario Nazionale e di altri enti e organi di tutela e promozione della salute. Si continuerà, inoltre, a gestire la funzione formativa e convegnistica dell'Istituto secondo le procedure delineate dal Sistema di Gestione della Qualità (SGQ), con certificazione a norma ISO 9001:2000 conseguita e mantenuta dal dicembre 2003. Si procederà, nel corso dell'anno 2009 a adeguare l'SGQ al nuovo standard nazionale UNI EN ISO 9001: 2008 emesso il 26 novembre 2008.

## **Linee di sviluppo triennale**

L'azione formativa del prossimo triennio sarà sottoposta, come di consueto, a un Miglioramento Continuo della Qualità, sia sul piano tecnico che organizzativo e amministrativo, che costituisce il presupposto basilare della certificazione di qualità.

### **Sviluppo tecnico**

L'ISS continuerà e rafforzerà il proprio impegno verso la ricerca, la promozione, la sperimentazione e la diffusione di metodi e tecnologie didattiche rilevanti, efficaci e accreditabili nell'ambito della formazione continua in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale.

In questo senso, continuerà lo sviluppo di percorsi, già largamente attuati durante il precedente triennio, basati su una tecnologia di formazione online e mista (online + residenziale) che utilizza e integra opportunamente l'offerta formativa istituzionale con quella finanziata su fondi di progetto, o finanziata e organizzata con altri enti, con lo scopo di ampliare ulteriormente la già vasta gamma di eventi di formazione continua in sanità pubblica. Tale ampliamento si consoliderà su più dimensioni:

- il bacino di utenza verrà ulteriormente esteso a una più ampia tipologia di categorie professionali e per formandi o specializzandi nel settore della sanità pubblica;
- verrà incrementato anche il numero di siti di erogazione in grado di organizzare eventi formativi ISS di pari qualità a quanto offerto in sede. Tali "siti specchio" (*mirror site*), già attivati nel precedente triennio, saranno, infatti localizzati, presso amministrazioni decentrate, enti di ricerca e di formazione istituzionale (IRCCS e università), che entreranno in rete con l'Istituto nell'azione formativa.
- grazie alla rete di "siti specchio" appena descritta, sarà possibile ampliare ulteriormente il numero di esperienze utili a perfezionare metodi e tecnologie di formazione continua (specialmente nel settore FAD) rilevanti alle problematiche dei servizi e della popolazione, efficaci e accreditabili e già attuate con successo nel triennio precedente.
- verrà ulteriormente ampliata la gamma di contenuti a comprendere i principali aspetti e discipline della moderna sanità pubblica. Infatti, tutte le strutture in rete possiedono un ricco patrimonio di risorse umane, esperienze e conoscenze che risulterebbe altrimenti difficile aprire e condividere con un vasto bacino di utenza distribuito su tutto il territorio nazionale.

La formazione a distanza, nelle sue diverse tipologie, continuerà a rappresentare l'elemento prioritario e fondamentale caratterizzante l'attività specifica dell'Ufficio Relazioni Esterne. A tale scopo, verrà mantenuta e perfezionata la piattaforma già in uso per parte del precedente triennio. Saranno incrementate le collaborazioni dell'ISS allo sviluppo ed erogazione di percorsi formativi (Corsi di Laurea, Specializzazione e Master) organizzati da e con strutture universitarie di eccellenza. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, su temi che, nei prossimi tre anni, il Ministero intenderà affidare all'Istituto.

L'URE continuerà a fornire il supporto tecnologico e metodologico ad altre strutture dell'Istituto che vogliono utilizzare la FAD come mezzo formativo.

### **Sviluppo organizzativo e amministrativo**

L'attività formativa dell'Ufficio sarà ulteriormente razionalizzata e riorganizzata in base a criteri di funzionalità ed economicità. L'URE continuerà, come nel precedente triennio, ad applicare i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO in vigore e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale ECM.

Verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali su fondi di progetto/convenzione, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS. Al fine di delineare strategie operative condivise e appropriate ai meccanismi amministrativi dell'ISS, l'URE continuerà a indire riunioni di coordinamento con Dipartimenti/Centri e Servizi (rappresentati da appositi Referenti di formazione istituzionale) e gli Uffici amministrativi che operano in attività di formazione istituzionale. L'intento è, da un lato, di offrire una proposta formativa sempre più ricca per contenuti e metodi/tecnologie didattiche e condivisa nelle procedure organizzative dall'altro. Questo approccio consente di offrire opportunità per un apprendimento continuo dell'organizzazione e lo sviluppo delle capacità formative e gestionali del proprio personale. Già dall'anno 2006, infatti, la rete di Referenti per la formazione istituita dall'URE collabora con l'Ufficio preposto alle attività di formazione interna. L'URE, a questo proposito, possiede le competenze necessarie per istituire, se richiesto, percorsi di formazione dei formatori per il personale dell'Istituto che svolge attività di formazione istituzionale o dipartimentale.

Il tariffario continuerà ad essere oggetto di periodica revisione in base ai riscontri annualmente rilevati e agli obiettivi economici prefissati: nel prossimo triennio si intende conseguire il pareggio economico tra entrate e uscite nella gestione dei corsi finanziati sul capitolo di bilancio n. 140.

Rimane inteso che, allo scopo di mantenere uno standard tecnico, organizzativo e amministrativo omogeneo dell'offerta formativa complessiva, in armonia con la recente norma ISO 9001:2008, l'Ufficio competente della Presidenza continuerà a fare riferimento all'apposito "Manuale della Qualità" e relative procedure e modulistica opportunamente aggiornato.

## **Conclusioni**

Quanto riportato nei precedenti paragrafi ben rappresenta l'attenzione e la dinamicità di questo Istituto a collocarsi adeguatamente nel contesto, in continua mutazione, della formazione continua in sanità pubblica. Per il triennio 2009-11, i processi di approfondita analisi di fabbisogno, di collaborazione e confronto con le strutture operanti nel sistema nazionale e internazionale, di tariffazione e relativo recupero di risorse finanziarie, di continuo sviluppo e perfezionamento di nuovi metodi di formazione e di tecnologia di erogazione, di certificazione esterna della gestione della qualità, di sviluppo continuo delle proprie risorse umane continueranno a costituire i principali elementi di riferimento strategico. Tali processi contribuiranno a un rinnovamento continuo della funzione formativa dell'Istituto in risposta alle attese degli operatori del settore e a quel mantenimento e miglioramento della qualità dei servizi offerti ai cittadini che deriva dalle attività di formazione continua dei professionisti.

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

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

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

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

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

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

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, con 77 brevetti in fase d'internazionalizzazione attiva di cui 42 circa depositati nell'ultimo triennio, comprende famiglie di brevetti e/o di domande di brevetto in settori nei quali l'attività scientifica dell'Istituto ha raggiunto livello d'eccellenza riconosciuto internazionalmente.

– *Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*

- la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; un primo candidato vaccinale, basato sulla proteina Tat ricombinante biologicamente attiva, ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e incoraggiante evidenza d'immunogenicità nella sperimentazione clinica di fase I e ciò ha consentito e incoraggiato l'avvio, nel luglio del 2008, dello studio terapeutico di fase II in soggetti trattati asintomatici. Ulteriori studi clinici sono in fase avanzata di pianificazione in Italia e Sudafrica con il sostegno del Ministero della Salute; infine, studi clinici per candidati vaccinali basati su combinazioni di Tat con altri antigeni sono in preparazione in Italia, Europa, Swaziland e Sudafrica con il sostegno finanziario della Commissione Europea nell'ambito del progetto AVIP coordinato dall'Istituto;
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP) di prodotti cellulari;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini, sistemi di *delivery* basati su nano- e micro-particelle sintetiche per antigeni proteici e a DNA, e vettori adenovirali.

– *Tecnologie oncologiche*

- *biomarker* per uso diagnostico e terapeutico a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali i *National Institutes of Health* e la *George Mason University*, e coprenti nuovi antigeni per il carcinoma del colon e della mammella;
- cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
- terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico ed ematologico.

– *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; studi clinici di fase I sono in preparazione (IND *stage*) per tre diversi approcci vaccinali.

- *Tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso*
  - l'uso di proteine di tossine batteriche per la terapia del dolore infiammatorio e per il trattamento di disordini cognitivi e di memoria;
  - l'uso di sostanze antisense per il trattamento dello stress post-traumatico;
  - un nuovo approccio per la prevenzione, diagnosi e terapia della sclerosi multipla.
- *Nuovi usi di farmaci / prodotti già in commercio*

I costi, tempi e le difficoltà dello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici rendono la riscoperta e il re-styling per nuovi usi di farmaci di grande interesse commerciale; in questo settore l'Istituto ha una posizione di *leadership* con *partnership* industriali acquisite per le seguenti classi di prodotto coperte da brevetti d'uso:

  - uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I in pazienti affetti da melanoma è in corso di svolgimento.
  - uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata e uno di fase I in pazienti con tumore del pancreas sono in corso di svolgimento.
  - uso degli inibitori delle proteasi in oncologia; uno studio di fase II è stato completato in pazienti affetti da sarcoma di Kaposi e uno studio di fase I è in preparazione in pazienti suscettibili di tumore del collo dell'utero.
  - uso del fattore di crescita delle cellule staminali nel trattamento con chemioterapici.
  - uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile; uno studio di fase I è stato completato in pazienti affetti da malattia di Chron.

Le attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali che l'Istituto persegue hanno valore strategico per la sua attività scientifica per i seguenti motivi:

- abilitano l'Istituto a partecipare con altre istituzioni pubbliche di ricerca europee internazionali in progetti di collaborazione scientifica che impongono la protezione e valorizzazione dei risultati della ricerca;
- consentono accordi di collaborazione, attraverso accordi di licenza o di ricerca, con partner industriali che hanno come pregiudiziale la protezione brevettuale dei risultati della ricerca per la successiva fase di industrializzazione;
- pongono le basi, nel tempo, a una contribuzione crescente dell'auto-finanziamento delle attività di ricerca future attraverso il flusso di *royalty* e pagamenti *lump sum* e *milestone* derivanti dallo sfruttamento commerciale dei brevetti.

Gli investimenti sinora effettuati nelle attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali sono giustificati dai risultati raggiunti che vengono riportati in sintesi qui di seguito:

- la consistenza totale del portafoglio brevetti ISS, compresi quelli depositati in co-titolarità o direttamente dai ricercatori in proprio è di 77 famiglie di cui due terzi in fase attiva di internazionalizzazione; nel corso del 2008 sono stati depositati diciotto nuovi brevetti, e razionalizzato il portafoglio eliminando alcuni brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria.
- 50 collaborazioni interistituzionali di ricerca o per la gestione di brevetti congiunti con altri enti (NIH, *George Mason, University of Maryland, Institut National de la santé et de la recherche médicale* – Inserm, GBF, *E. Jenner Institute*, Ente per le Nuove tecnologie, l'Energia e l'Ambiente – ENEA, Università di Palermo, Università di Siena, Università di Firenze, *Yale e Columbia University*, ecc.) sono attualmente in essere o concluse.

- 105 consorzi europei, di cui cinque coordinati dall'ISS (AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, Neat), di cui 20 nel nuovo VII programma quadro; per ognuno è stato revisionato l'accordo consortile in relazione alle proprietà intellettuali; per i consorzi AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, sono state poste in essere azioni di gestione per le fasi di *reporting* alla commissione e gestione degli affari consortili.
- 60 accordi industriali conclusi o in fase di trattativa (tra cui Acraf, Arius, AstraZeneca, Biogen, BioPharma, Bracco, Cephalon, Novartis, Pevion Biotech, Pfizer Inc., Fluofarma, Chemicon, BioMerieux, IOM Ricerche, SBL, Merck, Wyeth, Fort Dodge, Lilly, Shire, ecc.) per un totale di 826 azioni di promozione e/o trattativa. Nel corso del 2008 sono stati incassati diritti di licenza da Fort Dodge, Novartis, SBL/NIH e sono stati conclusi tre importanti accordi di licenza, rispettivamente con Biomerieux, Novartis, Sigma Tau, Ceres nanosciences, Theranostics Health. Nel corso del 2008 il portafoglio brevetti ISS è stato presentato e promosso nel corso degli eventi BioContact 2008 e PharmaFinance2008 e, in modalità remota, a circa 100 società internazionali. Nel 2007 è stata inaugurata una nuova serie di eventi, denominati "*Partnering B2B Event Series*", consistenti in incontri diretti ad alto livello con singole società farmaceutiche internazionali. Tali eventi sono stati concepiti per dare visibilità alla ricerca ISS e identificare opportunità di collaborazioni.
- Circa 100 accordi di trasferimento materiali (MTA) e 50 accordi di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite sono stati predisposti e/o revisionati.
- Infine, nella seconda metà del 2008 è stato aggiornato il portale brevetti ISS ed è stata predisposta una *Partnering Brochure* per le attività di marketing tecnologico, entrambi sono visibili all'indirizzo <http://www.iss.it/ipil/index.php>.

I risultati raggiunti in tempi relativamente brevi fanno ritenere che è necessario per il prossimo futuro procedere a un potenziamento dell'attività di questo settore attraverso la creazione di un ufficio di collegamento industriale (*Intellectual Property & Industrial Liaison Management*), come componente strategica per la valorizzazione industriale dei risultati della ricerca, e la costituzione di un team dedicato alla commercializzazione dell'innovazione ISS. Attualmente l'onere della commercializzazione dell'innovazione ISS grava unicamente sull'esperto individuato con le procedure di cui sopra.

Le azioni ritenute prioritarie per la promozione della ricerca ISS nell'immediato futuro sono: i) la mappatura, Reparto per Reparto, delle competenze e capacità ai fini della promozione di accordi di ricerca industriali; ii) gli eventi B2B; la partecipazione ad eventi di *partnering* internazionali in USA ed Europa, quali *BioPartnering North America* e *BioPartnering Europe* per la promozione del portafoglio brevetti e delle *skill & capacity* di ISS; il potenziamento delle capacità di marketing remoto e diretto del portafoglio brevetti e delle *skill & capacity*.

Le azioni di commercializzazione mirano ad ottenere un rapido *turnover* delle innovazioni brevettate con il trasferimento all'industria attraverso accordi di licenza o al *venture capital* per la formazione di *spin-off*, e a porre le basi per un flusso di *royalty* che negli anni futuri possa dare un contributo significativo al finanziamento della ricerca ISS e all'autofinanziamento dell'ILO.

In sintesi, le attività precedentemente descritte, per poter essere efficacemente implementate necessitano nel prossimo triennio delle seguenti azioni e risorse:

- Adozione del nuovo Regolamento brevetti e di un Regolamento *spin-off*
- Istituzionalizzazione dell'*Intellectual Property & Industrial Liaison Management* (IPIL) quale organo per la valorizzazione delle proprietà intellettuali ISS.
- Budget annuo di euro 50.000 per le attività di marketing tecnologico.
- *Staffing*:
  - un ricercatore per la gestione delle attività di prosecuzione brevettuale;
  - una unità di *back-office* per la gestione documentale;
  - un "*Contractual affair specialist*".

## Attività internazionali

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

Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (NU) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in Via di Sviluppo (PVS).

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le seguenti metodologie:

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

Anche per il prossimo triennio continueranno le attività di assistenza tecnica specialistica garantite per la continuazione dei progetti pluriennali internazionali affidati all'ISS.

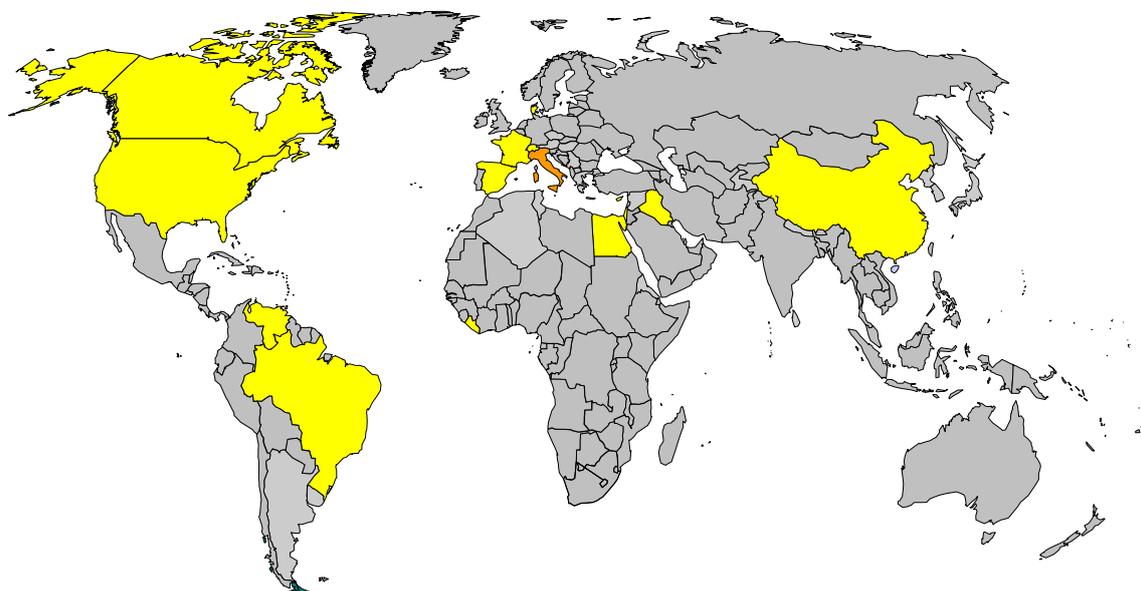
Si riassumono qui di seguito i principali progetti:

- Il programma "Supporto allo sviluppo organizzativo del Centro di Riabilitazione di Bengasi", che ha come obiettivo il miglioramento dello stato di salute della popolazione della Libia orientale attraverso il sostegno allo sviluppo di un centro di riferimento nazionale per le cure riabilitative delle lesioni nervose, presso cui verrà costituita una struttura di formazione a distanza e videotelemedicina. Nell'ambito del programma, in scadenza il 30/06/2009, saranno portate avanti le attività di assistenza tecnica e di formazione, con il coinvolgimento di IRCCS di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro.
- Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca cofinanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha completato le proprie attività in base ai protocolli condivisi. Le attività completate includono: le revisioni sistematiche della letteratura in relazione alla riabilitazione post-ictus e allo scompenso cardiaco cronico; uno studio pilota sul trattamento con agopuntura degli effetti collaterali della chemioterapia in pazienti refrattari agli antiemetici; uno studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus, che ha contemplato il ricorso a tecnologie di alta specializzazione concesse in comodato d'uso a cura della Sapienza Università di Roma, che collabora allo studio; il supporto alla revisione e implementazione di *trial* clinici, condotto in collaborazione con l'AIFA; il controllo di qualità di laboratorio, condotto dal Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Firenze in relazione a farmaci

di Medicina Tradizionale Cinese selezionati dalla *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, controparte cinese del progetto.

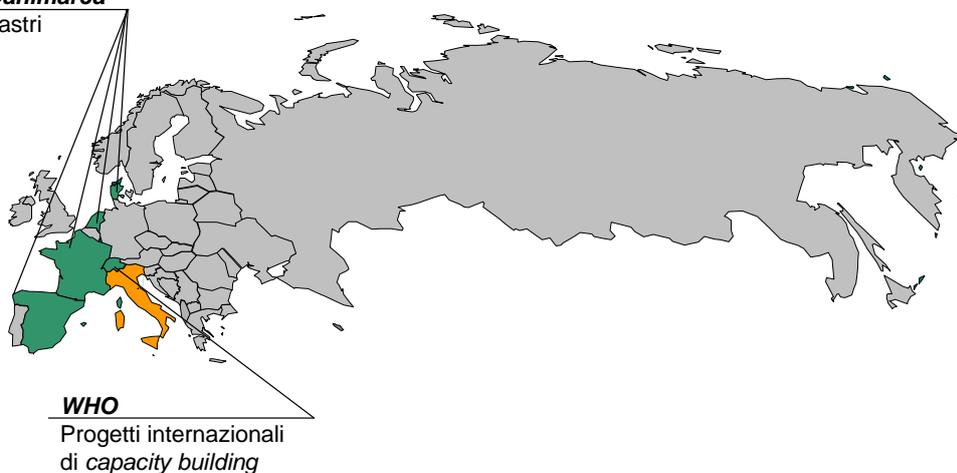
- Nell’ambito del progetto di rafforzamento del sistema sanitario sudafricano si prevede di estendere le proprie attività presso quattro provincie: il KwaZulu-Natal, il NorthWest, il Limpopo e l’Eastern Cape.
- Nell’ambito del Programma italo-egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), verrà fornito il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l’MRI una struttura di salute pubblica in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell’opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie e nell’implementazione della seconda fase della Riforma sanitaria in atto nel Paese.
- Verranno continuate le attività relative all’accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-DGCS per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia.
- Si prevede di dare seguito alla collaborazione con le autorità sanitarie irachene in tema di aggiornamento tecnico-scientifico sull’influenza aviaria organizzando uno *study tour* nelle strutture di eccellenza italiane per un gruppo di professionisti iracheni.
- Proseguiranno i contatti e l’espletamento delle procedure richieste per attivare presso l’URE un WHO *Collaborating Centre* su temi rilevanti di sanità pubblica nazionale e internazionale.
- Procederà lo sviluppo dell’accordo con la *National Library of Medicine* statunitense.

Le Figure 1-5 danno una visione d’insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.



**Figura 1. Paesi con cui l’ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica**

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



**Figura 2. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**

**Canada**

Scambio di ricercatori, Didattica  
innovativa, Malattie infettive

**USA**

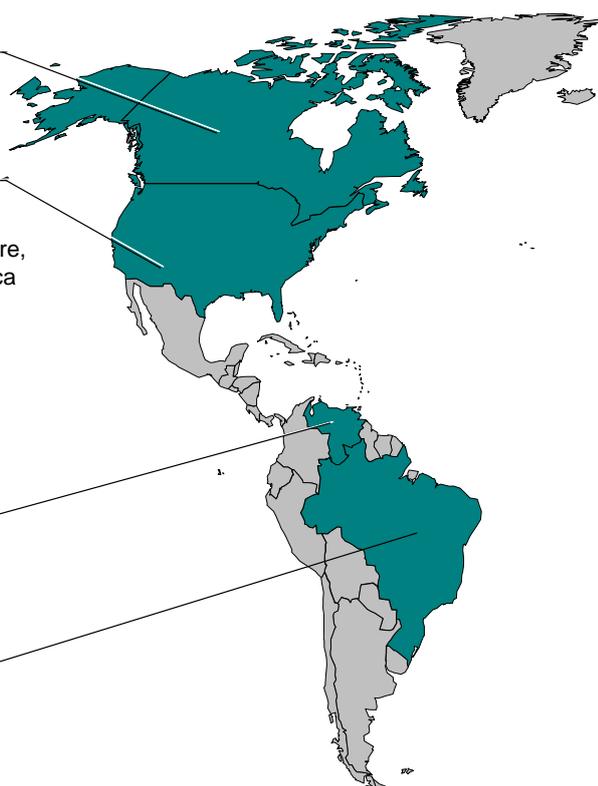
Laboratorio congiunto: salute mentale;  
scambio di ricercatori, malattie infettive,  
geriatria, malattie cardiovascolari, malattie rare,  
radioprotezione, tumori, formazione e didattica

**Venezuela**

Tecnologie ospedaliere,  
immunologia, trapianti

**Brasile**

Tavolo di cooperazione



**Figura 3. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**

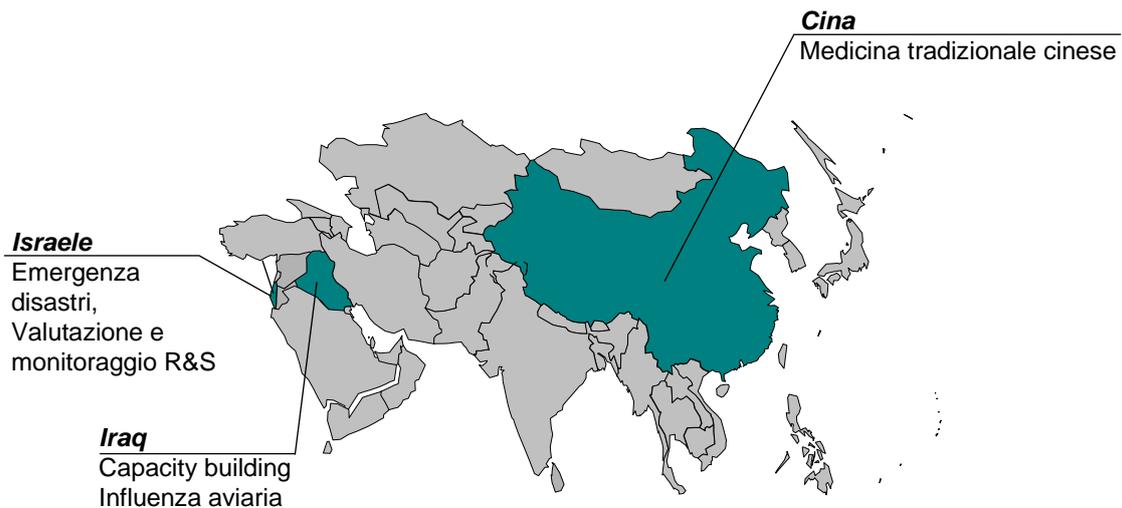


Figura 4. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

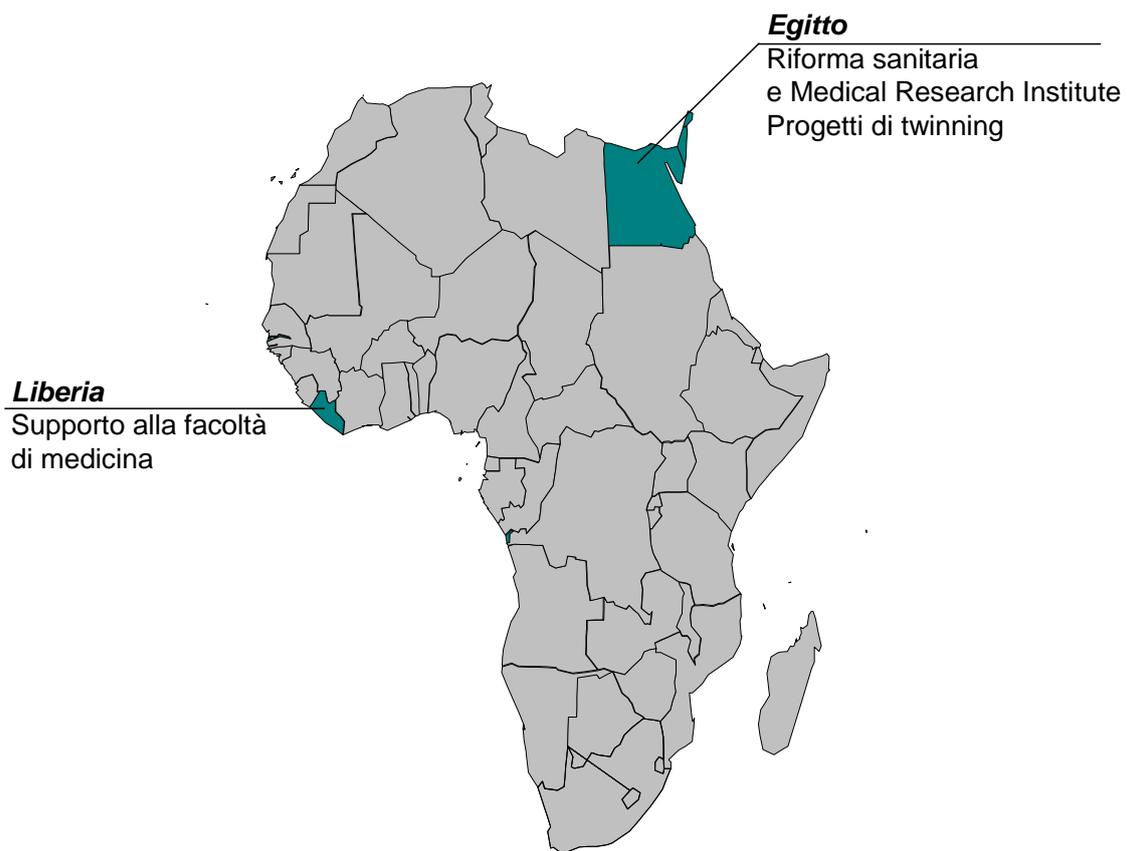


Figura 5. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

**L'Istituto Superiore di Sanità  
nel nuovo assetto dei servizi per la salute italiana**



## Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

Le modificazioni legislative intervenute in Italia nel 2001 (modifica del titolo V, cap. II della Costituzione) e l'approvazione da parte del Governo del disegno di legge sulla devoluzione, con i conseguenti nuovi poteri attribuiti alle Regioni hanno determinato importanti trasformazioni nella sanità italiana.

È quindi naturale che anche il Piano Sanitario Nazionale (PSN) si ponga in coerenza con questi cambiamenti legislativi (descritti in seguito con maggiore dettaglio).

La missione del Ministero della Salute si è significativamente modificata: da "organizzazione e governo della sanità" a "garanzia della salute" per ogni cittadino. Il ruolo dello Stato in materia di sanità si trasforma, quindi, da una funzione preminente di organizzatore e gestore di servizi a quella di garante dell'equità sul territorio nazionale.

In tale contesto i compiti del Ministero della Salute sono quelli di:

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;
- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie e per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

Vengono di seguito riportati i testi legislativi che hanno orientato le trasformazioni in atto nell'Istituto:

- DL.vo 29 ottobre 1999, n. 419, art. 9: trasformazione dell'ISS in ente (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 268 del 15 novembre 1999);
- DPR 20 gennaio 2001, n. 70: statuto ISS (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 71 del 26 marzo 2001);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento sulle modalità di funzionamento del consiglio di amministrazione e del comitato scientifico (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento concernente la disciplina e le modalità dell'attività brevettale (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 3 ottobre 2002: Regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 259 del 5 novembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 33 del 10 febbraio 2003);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'ISS (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 30 gennaio 2003: Regolamento recante norme concernenti la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione e per la costituzione o partecipazione a consorzi, fondazioni o società dell'ISS (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);

- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente l'attività e l'organizzazione del servizio di valutazione e controllo strategico dell'Istituto Superiore di Sanità  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente il funzionamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro presso l'Istituto Superiore di Sanità  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente le modalità di funzionamento dell'Ufficio per le relazioni con il pubblico presso l'Istituto Superiore di Sanità  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'Istituto Superiore di Sanità e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 82 del 9 aprile 2005);
- Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 271 del 21 novembre 2005);
- Decreto Ministero della Salute 26 aprile 2007: Istituzione del Centro Nazionale Sangue  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 145 del 25 giugno 2007);
- Decreto Presidente ISS 17 luglio 2007: Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell'Istituto Superiore di Sanità  
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 197 del 25 agosto 2007);
- Decreto Presidente ISS 18 settembre 2007: Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 250 del 26 ottobre 2007);
- Decreto Ministero della Salute 22 novembre 2007: Piano di attività e utilizzo delle risorse finanziarie di cui all'articolo 5-bis del Decreto Legge 15 febbraio 2007, n. 10, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 6 aprile 2007, n. 46, riguardante gli adempimenti previsti dal regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l'istituzione del "Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC" (art. 5)  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 12 del 15 gennaio 2008);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare" (articolo unico, comma 1) e l'istituzione del "Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici" (articolo unico, comma 2)  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 296 del 21 dicembre 2007);
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: "Modifica dell'allegato A al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità", con la determinazione delle dotazioni organiche dell'ISS  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008);

- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell'articolo 1, comma 519, della legge n. 296 del 2006, con l'autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008);
- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003 recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità, con l'istituzione del Centro nazionale malattie rare  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008);
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l'istituzione dell'Organismo di valutazione ed accreditamento  
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell'1 agosto 2008).

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 sanità 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.

## **L'Istituto Superiore di Sanità nella transizione dalla sanità alla salute**

La nuova visione della transizione dalla “sanità” alla “salute” è fondata, in particolare, sui seguenti principi essenziali per l'SSN, che rappresentano altresì i punti di riferimento per l'evoluzione prospettata:

- il diritto alla salute;
- l'equità all'interno del sistema;
- la responsabilizzazione dei soggetti coinvolti;
- la dignità e il coinvolgimento “di tutti i cittadini”;
- la qualità delle prestazioni;
- l'integrazione socio-sanitaria;
- lo sviluppo della conoscenza e della ricerca;
- la sicurezza sanitaria dei cittadini.

L'ISS ha pienamente seguito la trasformazione del sistema pubblico italiano e infatti, negli ultimi anni, ha vissuto un'intensa fase di trasformazione normativa e giuridica, cambiando profondamente il proprio assetto organizzativo e strutturale.

Resta invariata la missione principale che è quella di agire come organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e dell'SSN, virtuale aggregazione degli autonomi servizi sanitari regionali.

Principio di fondo nella missione dell'ISS è la simbiosi operativa tra attività di ricerca e attività di servizio. Infatti, è soltanto con l'eccellente livello di qualificazione scientifica che è possibile fornire servizio adeguato all'evoluto livello della domanda di salute nel nostro Paese.

Questa è la caratteristica della “unicità” dell'ISS: un organo che unisce l'eccellente livello di ricerca con adeguato servizio allo Stato, all'UE, ma soprattutto alle Regioni e alle Aziende Sanitarie Locali.

## **Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale**

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 tiene in grande conto il fatto che la tutela della salute e della sanità pubblica non è più il frutto di un'azione solamente nazionale, bensì di un'azione sinergica operata fra i vari Stati dell'Unione Europea, anche attraverso le Organizzazioni internazionali e intergovernative, nonché l'aumentata responsabilità delle Regioni nell'attuare i principi generali dettati dal Governo in materia di salute pubblica.

Il PSN vuole porre al centro di tutto il sistema il cittadino e il suo diritto al benessere attraverso la concretizzazione di 12 grandi obiettivi di salute:

1. La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza;
2. Le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie;
3. La non autosufficienza: anziani e disabili;
4. La tutela della salute mentale;
5. Le dipendenze connesse a particolari stili di vita;

6. Il sostegno alle famiglie;
7. Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali;
8. Il controllo delle malattie diffuse e la sorveglianza sindromica;
9. La sicurezza alimentare e la nutrizione;
10. La sanità veterinaria;
11. La tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
12. Ambiente e salute.

Per raggiungere tali obiettivi l'SSN, di cui l'ISS è organo tecnico-scientifico, si avvarrà di strategie menzionate nel nuovo PSN: l'ISS entra a pieno titolo, attraverso la sua attività di ricerca e controllo, nel conseguimento di tali strategie.

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la cui attuazione era stata al primo punto degli obiettivi del PSN 2003-2005, diventano oggi un requisito necessario e imprescindibile dell'SSN per il raggiungimento di un adeguato livello qualitativo e di efficienza in tutte le prestazioni sanitarie erogate dal servizio pubblico.

Sulla piena attuazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli "appropriati" ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA.

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) ha avviato da tempo un ventaglio di attività di ricerca applicata su aree strategiche per permettere a Regioni e Aziende di applicare e monitorare i LEA: i modelli di sistemi integrati di indicatori sanitari di assistenza, insieme a numerosi studi sugli esiti dell'assistenza, correlati da attività sulla verifica di qualità dell'assistenza sanitaria, forniranno ai servizi sanitari utili indicazioni tecniche, sviluppate anche in un contesto di collaborazione internazionale con centri di eccellenza quali la *Mac Master University* del Canada e la *Jefferson University* di Philadelphia.

Per quanto riguarda l'integrazione delle reti assistenziali occorre sottolineare lo stretto collegamento tra l'ISS e gli IRCCS e le Università per la costruzione di reti e centri di eccellenza: le nuove bioterapie antitumorali e l'AIDS, la post-genomica, le malattie rare sono solo alcuni esempi del vantaggio della simbiosi esistente tra ricerca e assistenza. La costituzione di centri di eccellenza nelle strutture sanitarie periferiche apre la possibilità di estendere la missione dell'Istituto a tante componenti scientifiche fondamentali non necessariamente disponibili intramoenia: il modello dei *Collaborating Centers* della Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization, WHO*) può esserne un esempio; l'Istituto già da tempo sostiene e finanzia progetti collaborativi di ricerca di base e applicata con centri di eccellenza non soltanto accademici ma anche inseriti nel tessuto delle strutture sanitarie regionali, spesso in collegamento con altri Paesi europei. Inoltre, i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal CNESPS per la rilevazione di incidenti stradali e domestici, dei suicidi e degli episodi di violenza, ma anche per le recenti attività di ricerca applicata sul terrorismo chimico e biologico che vede il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate (MIPI) in prima linea.

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di malattie rare e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliera e i certificati di assistenza al parto). Altri obiettivi sono: identificare possibili fattori di rischio; supportare la ricerca clinica; valutare i tempi di latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi; promuovere il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici. Il Registro ha previsto per il prossimo triennio lo sviluppo di sistemi informatici per la raccolta massiva di dati dai Presidi e dai Centri di Riferimento Regionali, attraverso

l'aggiornamento del software per l'invio di dati mediante la rete web. I dati epidemiologici forniti dall'attività dell'RNMR saranno utilizzati al fine di ottenere indicatori dello stato di salute della popolazione italiana.

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell'efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto.

Per quanto riguarda il dolore e la sofferenza nei percorsi di cura e l'umanizzazione dell'ospedale, nonché per quanto riguarda la rete assistenziale per le cure palliative l'ISS è coinvolto con progetti su cure palliative e nuovi approcci farmacologici per il controllo del dolore acuto e cronico.

La promozione della ricerca sanitaria è proprio una delle funzioni istituzionali dell'ISS: dalla ricerca di base a quella applicata, dalla ricerca sulla diagnostica a quella sulla terapia, con un particolare riguardo alla ricerca applicata alla prevenzione, filone privilegiato nell'attività dei ricercatori dell'Istituto. Tutti i Dipartimenti e i Centri sono fortemente impegnati su questo obiettivo. Le attività sono sinteticamente descritte nella Relazione: a titolo di esempio occorre menzionare la ricerca su tumori e cellule staminali, effettuata prevalentemente dal Dipartimento di Ematologia, oncologia, e medicina molecolare, quella sui nuovi vaccini, svolta soprattutto dal Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate, sul vaccino HIV, oggetto fondamentale delle ricerche del Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro AIDS/HIV (CNAIDS), la ricerca sulla genomica avanzata, prevalente nel Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze (BCN).

Per quanto riguarda le politiche per la qualificazione delle risorse umane dell'SSN l'ISS sta portando avanti il grande progetto della creazione di una scuola di sanità pubblica virtuale; l'Ufficio per le Relazioni Esterne (URE) applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale Educazione Continua in Medicina (ECM). La formazione a distanza diventerà l'elemento prioritario e fondamentale caratterizzante l'attività specifica dell'URE. A tale scopo, verrà potenziata e pienamente sviluppata la nuova piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno attivate le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei curricula formativi dell'ISS. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali in tema di bioterrorismo, comunicazione interpersonale, diabetologia; l'URE fornirà anche supporto e assistenza ad altri centri di responsabilità interni: verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS. L'impegno di formazione è altresì delegato a ciascun Dipartimento e Centro e vedrà un grande sviluppo nell'offerta formativa in aree specialistiche della salute: la formazione è infatti compito istituzionale dell'ISS, anche perché permette un utile e veloce trasferimento delle conoscenze scientifiche nell'offerta di salute ai cittadini.

La politica del farmaco è tematica rilevante per il Dipartimento del Farmaco (FARM), anche attraverso lo stretto contatto che l'Istituto ha con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte dall'ISS su mandato del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei dossier regolativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei

medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento.

L'Istituto è inoltre impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari su farmaci e terapie; partecipa alla messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici e svolge studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento.

Il Dipartimento di Tecnologie e salute (TES) insieme a quello di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) si occupano di dispositivi medici come oggetto sia di numerosi progetti di ricerca che di attività di controllo.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta ricadute orizzontali sugli obiettivi previsti dal PSN. Si tratta di ricerche di base, propedeutiche ed essenziali per una qualificata risposta ai problemi di salute, ma anche di una gran quantità di attività di servizio riconducibili a funzioni regolatorie permanenti, che non devono essere necessariamente oggetto di programmi a breve termine di politica sanitaria. Infine vi sono tematiche ambientali, di rischio fisico e di rischio chimico, che vedono l'Istituto interagire con numerosi settori non sanitari del Paese (dall'industria all'ambiente, dagli interni ai trasporti, dal *welfare* all'istruzione e ricerca). Senza dimenticare il ruolo internazionale ed europeo che l'Istituto svolge che è documentato da molte forme di collaborazione e cooperazione scientifica.

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizi che svolge ogni anno l'Istituto, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione al PSN.

– *Obiettivo 1*

La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza è un argomento di grande impatto sociale e affettivo trattato dall'Istituto nelle sue più diverse sfaccettature (promozione dell'allattamento al seno, determinanti genetiche e ambientali delle nascite pretermine, studio epidemiologico Hera sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita, promozione della salute mentale nella scuola, studio multicentrico sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria, sperimentazione e valutazione sul campo di modelli operativi di corsi di accompagnamento alla nascita e incontri in puerperio, indagine campionaria sugli esiti della gravidanza e parto riguardo la salute delle donne e del/la bambino/a, indagine campionaria su conoscenze, attitudini e comportamenti degli/le adolescenti riguardo la salute riproduttiva).

L'Istituto svolge attività di sostegno alla famiglia anche attraverso l'attivazione del Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) e attraverso il progetto di promozione dell'allattamento materno.

– *Obiettivo 2*

Per quanto riguarda le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie, l'ISS è naturalmente in prima linea con i suoi numerosi progetti di

ricerca focalizzati sulla prevenzione, sulla diagnosi e sul trattamento di tali patologie. Gran parte dell'attività del Dipartimento di EOMM e di BCN è dedicata allo studio dei tumori e delle metodologie innovative per il loro trattamento, insieme alle attività del CNESPS, che si occupa dell'epidemiologia e dei registri dei tumori in Italia e in Europa.

La crescente dimensione del problema e la consapevolezza che un attento follow-up e un trattamento efficace possono migliorare lo stato di salute delle persone con diabete hanno indotto il Ministero della Salute a inserire il diabete fra le quattro priorità sanitarie nazionali su cui concentrare le attività del Piano nazionale di prevenzione attiva.

Nell'ambito di tale attività è stato avviato il progetto IGEA per l'attuazione di programmi di *disease management* per la patologia diabetica.

È attivo in Istituto il "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" con l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree geografiche rappresentative del Paese, in particolare di calcolare i tassi di attacco e la letalità, di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta e di studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche. Focus del progetto è anche l'applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica da parte dei medici di medicina generale (MMG), dei centri di medicina preventiva, dei centri trasfusionali e valutazione del loro utilizzo e applicazione.

Il Progetto CUORE – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari si articola in differenti linee di ricerca i cui fini sono: stimare incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari; descrivere la distribuzione dei fattori di rischio e le condizioni a rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica); aggiornare il rischio cardiovascolare della popolazione italiana; valutare il ruolo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nella predizione delle malattie cardiovascolari (attività fisica, fattori socioeconomici, proteina C reattiva, fattori infiammatori); applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica e valutazione del loro utilizzo e applicazione.

Il Dipartimento di MIPI, infine, si occupa dei vari aspetti delle malattie infettive respiratorie, inclusi quelli legati ai disordini immunologici e alle emergenze da virus respiratori.

– *Obiettivo 3*

La tematica della non autosufficienza è trattata dall'ISS attraverso numerosi progetti rivolti alla cura dell'anziano o alla terapia di malattie disabilitanti (Alzheimer, Parkinson).

– *Obiettivo 4*

Per quanto riguarda la tutela della salute mentale l'ISS è pienamente coinvolto attraverso l'attivazione di progetti gestionali per le patologie psichiatriche a maggiore impatto sociale, anche con il coinvolgimento del volontariato.

– *Obiettivo 5*

Le dipendenze connesse a particolari stili di vita sono il tema principale dell'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga gestito dal Dipartimento del Farmaco in collaborazione con il CNESPS. L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN 2002-2004 si era proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo e Alcol e un sito web;
- prodotto le "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo";
- attuato una rete di centri per la disassuefazione;
- effettuato il monitoraggio della comunicazione su fumo, alcol e droga;
- costituito un network nazionale per la rilevazione delle attività regionali e locali dedicate al monitoraggio e alla valutazione nel settore dell'alcol;
- effettuato una campagna di educazione/informazione/sensibilizzazione sulla popolazione generale e su target specifici considerati "sensibili" (giovani al di sotto dei 15 anni di età, donne in gravidanza).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

– *Obiettivo 6*

Tale obiettivo non trova finora oggettivamente linee di ricerca mirate sostenute in ISS, anche se l'azione indirizzata ad altri obiettivi del PSN potrebbe essere propedeutica o di supporto all'attuazione dell'obiettivo del sostegno alle famiglie.

– *Obiettivo 7*

Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali sono oggetto di studi anche con riferimento alle malattie a trasmissione sessuale (MST), in particolare ai cambiamenti degli agenti eziologici, alle patologie emergenti, ai nuovi vaccini.

– *Obiettivo 8*

Davvero notevole l'apporto dell'ISS per il controllo delle malattie diffuse e la sorveglianza sindromica. L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010. Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del Piano Nazionale Eradicazione Morbillo sarà quindi basato sia sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, sia sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti. Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

I recenti episodi di allarme causati da malattie trasmissibili emergenti, come la Sindrome Acuta Respiratoria Severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS*), il rischio di pandemie dovute all'insorgenza di nuovi ceppi di virus influenzali, nonché i timori legati a episodi di terrorismo da agenti biologici, chimici e fisici, hanno evidenziato, a livello internazionale, la necessità di realizzare sistemi di sorveglianza e risposta rapidi nei confronti di eventi acuti, inattesi o inusuali, potenzialmente pericolosi per la salute pubblica. Componente essenziale, nella preparazione a tali eventi, è il ricorso a sistemi di sorveglianza che possano rilevarli tempestivamente e monitorarli. L'ISS è fortemente coinvolto in questo campo tramite progetti che studiano la SARS, l'antrace, l'influenza aviaria e altre virosi respiratorie.

– *Obiettivo 9*

La sicurezza alimentare è la missione specifica del Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (SPVSA), attuata attraverso numerosi progetti di ricerca riguardanti ad es. gli organismi geneticamente modificati (OGM), i prodotti tipici e tradizionali italiani, il latte e i prodotti a base di latte, le acque minerali, i prodotti ittici, ecc. e attuata attraverso la corposa attività di controllo. Da menzionare inoltre un progetto europeo sulla sicurezza alimentare: SAFEFOODERA (*Food safety-forming a European platform for protecting consumers against health risks*).

Gli stili di vita incidono in maniera sostanziale su malattie cardiovascolari, respiratorie e sul diabete. Recenti studi portati avanti all'interno del Dipartimento SPVSA, focalizzate sulla nutrizione come prevenzione, hanno dimostrato che le diete ipocaloriche ben bilanciate prevengono l'obesità e il diabete mellito di tipo 2, riducono potentemente i fattori di rischio cardiovascolare e l'infiammazione e rallentano l'invecchiamento del sistema cardiovascolare nell'uomo. Hanno altresì dimostrato che le diete ipoproteiche e ipocaloriche, e l'esercizio fisico di tipo aerobico, agendo con meccanismi diversi, sono in grado di ridurre alcuni fattori di rischio per il cancro.

– *Obiettivo 10*

La sanità veterinaria e il benessere animale sono invece la missione non solo del Dipartimento SPVSA, soprattutto attraverso la lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali come scrapie ed encefalopatia spongiforme bovina (BSE) o i virus influenzali aviari, ma anche del Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale, che è quella di controllare la stabulazione, lo stato sanitario e il benessere degli animali utilizzati in Istituto ai fini sperimentali.

– *Obiettivo 11*

L'attività scientifica del Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria include: studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente, epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro modalità di esposizione ad agenti inquinanti presenti nelle diverse matrici ambientali con particolare attenzione a popolazioni che abbiano sperimentato elevati livelli di esposizione a determinati agenti; studio e controllo di sostanze e preparati pericolosi che comportano la valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente derivante da prodotti chimici utilizzati in ambiente professionale e domestico, ivi compresi i biocidi e i prodotti fitosanitari e aggiornamento dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.

Allo stato attuale il dibattito nei Paesi della comunità europea verte sulla predisposizione di linee guida, sia per quanto attiene la definizione di criteri generali per la *risk communication*, sia per la predisposizione di modelli e procedure per l'informazione su specifiche problematiche di rischio (inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro, degli alimenti, ecc.). Particolare attenzione è dedicata alla problematica del rischio di incidente chimico rilevante in impianti industriali per il quale vengono in continuazione aggiornate le norme specifiche che regolamentano la diffusione alla popolazione esposta delle informazioni sul rischio e sui comportamenti da adottare in caso di incidente chimico (DPR 175/1988, Legge 137/1997, DL.vo 334/1999).

Altri obiettivi di interesse dell'ISS presenti nel dibattito attuale in campo internazionale riguardano la valutazione di efficacia delle linee guida emanate per l'informazione dei lavoratori professionalmente esposti ad antiblastici, la messa a punto di strategie di educazione alimentare per adolescenti; lo studio dei comportamenti e degli stili di vita in popolazioni esposte ad inquinanti ambientali connessi ad attività industriali.

– *Obiettivo 12*

Ambiente e salute e la stretta influenza dell'uno sull'altra sono la missione istituzionale del Dipartimento di AMPP attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico. Il Dipartimento effettua valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, epidemiologico e statistico.

L'attività di controllo è correlata ai rischi per la salute umana e include accertamenti ispettivi, attività di vigilanza, indagini igienico-sanitarie e controlli analitici di vario tipo.

L'ISS fornisce anche il supporto tecnico e scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale.

Anche il Dipartimento di TES si occupa di ambiente e salute, soprattutto attraverso numerosi studi focalizzati sulle radiazioni ionizzanti al fine di valutare e controllare l'esposizione e i rischi della popolazione.



**Attività di ricerca e controllo  
per Dipartimenti, Centri e Servizi**



Viene presentata in questa sezione l'attività di ricerca e controllo effettuata dalle varie strutture tecnico-scientifiche dell'ISS, che si articolano come segue:

- *Dipartimenti*
  - Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP)
  - Biologia cellulare e neuroscienze (BCN)
  - Ematologia, oncologia e medicina molecolare (EOMM)
  - Farmaco (FARM)
  - Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate (MIPI)
  - Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (SPVSA)
  - Tecnologie e salute (TES)
  
- *Centri*
  - Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS)
  - Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNE o CNESPS)
  - Centro Nazionale sostanze chimiche (CSC)
  - Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici (CRIVIB)
  - Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)
  - Centro Nazionale Sangue (CNS)
  - Centro Nazionale Trapianti (CNT)
  
- *Organismo di valutazione e accreditamento (ORL)*
  
- *Servizi*
  - Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale SBGSA
  - Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali SIDBAE
  
- *Ufficio per le Relazioni Esterne (URE)*



## DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

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

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

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

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR); studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi e di marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi. Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'*Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), *Environment Directorate* e di attività connesse al Laboratorio Comunitario di Riferimento per gli elementi Chimici in Alimenti d'Origine Animale e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui.

Inoltre nel Dipartimento opera anche la Sezione dell'Organismo Notificato competente per la certificazione dei dispositivi medici non attivi. Tale attività consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

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

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

## Piano triennale

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, epidemiologico, e statistico. Il profilo operativo per il prossimo triennio 2009-2011 comprenderà:

- attività nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale attraverso progetti di ricerca nazionali e internazionali;
- programmi di studio e ricerche in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale;
- convenzioni, contratti, e accordi di collaborazione con Enti, Istituti, e Organismi pubblici o privati, nazionali e internazionali;
- attività di controllo correlata ai rischi per la salute umana, inclusi accertamenti ispettivi e di vigilanza, indagini igienico-sanitarie, e controlli analitici di vario tipo;
- biomonitoraggio dell'essere umano per metalli e contaminanti organici prioritari;
- attività di formazione interna ed esterna;
- attività afferenti al Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui, sezione "elementi chimici", e ai Laboratori Nazionali di Riferimento per i materiali a contratto con gli alimenti e per i residui;
- supporto tecnico-scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale;
- caratterizzazione dei parametri più significativi per la valutazione dell'idoneità dei dispositivi medici non attivi ai fini della loro certificazione (CE); attività di certificazione per i dispositivi medici non attivi;
- secondo richiesta, sarà assicurata la presenza di esperti presso la Commissione europea (*European Commission*, EC), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA), l'OECD, l'*United Nations Economic Commission for Europe* (UNECE), la WHO, e altri organismi internazionali.

L'attività tecnico-scientifica interesserà i seguenti settori:

- traumi in ambiente domestico, in ambito stradale, e in altri ambienti di vita;
- presenza nell'ambiente e negli alimenti di residui di antiparassitari;
- sviluppo, validazione e applicazione di metodologie multiresiduo, con particolare riguardo alle classi di composti organoclorurati e piretroidi, per la determinazione di residui di fitofarmaci in alimenti di origine animale, nell'ambito dell'attività di ricerca svolta dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per i prodotti di origine animale (NRL – AQ);
- studio e validazione di metodi multiresiduo per l'analisi di fitofarmaci organofosforati e N-metil carbammati nei prodotti alimentari di origine animale e alimenti con alto contenuto di grassi e organizzazione di circuiti interlaboratorio;
- sviluppo di metodologie analitiche specifiche monoresiduo per la determinazione dei residui di fitofarmaci in matrici vegetali;
- fitofarmaci: valutazione dell'esposizione della popolazione al loro residuo attraverso la dieta;
- presenza nell'ambiente e negli alimenti di metalli pesanti;
- studio dei meccanismi di prevenzione e riparazione del danno ossidativo al DNA in modelli sperimentali di patologie neurodegenerative; riparazione del DNA e instabilità genomica; difetti nella riparazione del danno ossidativi del DNA: sviluppo di saggi *in vitro* e utilizzo di modelli murini per la predizione del rischio cancerogeno;

- modelli struttura-attività per la tossicità chimica;
- sviluppo di metodologie analitiche specifiche monoresiduo per la determinazione dei residui di fitofarmaci in matrici vegetali;
- contaminanti tossici persistenti e sostanze ad attività endocrina;
- valutazione dell'esposizione alimentare a composti perfluororganici, attraverso indagini chimico-tossicologiche; scenari di rischio inerenti "diossine" e policlorobifenili nella Regione Campania;
- valutazione della presenza di alcuni contaminanti ambientali tossici e persistenti d'interesse emergente attraverso l'utilizzo di bioindicatori zootecnici; distretti rurali e loro vocazione verso le produzioni biologiche in un'ottica di sicurezza alimentare, qualità delle produzioni, e promozione della salute umana;
- epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro esposizione ad agenti inquinanti presenti nelle diverse matrici ambientali, con particolare attenzione a popolazioni che abbiano sperimentato elevati livelli d'esposizione a determinati agenti;
- epidemiologia molecolare per lo studio, attraverso l'uso di marcatori biologici, degli eventi che intercorrono tra esposizione a fattori ambientali nocivi e sviluppo delle patologie con particolare riferimento a quelle neoplastiche;
- identificazione di profili di rischio della popolazione come approccio alla prevenzione del cancro;
- sindrome di Cockayne: quando fallisce la comunicazione tra riparazione e trascrizione del DNA;
- contaminazioni alimentari derivanti da interazioni alimento-materiale a contatto e studio del comportamento di materiali innovativi e di riciclo;
- determinazione *indoor* dei livelli di polibromodifenileteri in ambienti di vita caratterizzati dalla presenza di strumenti elettronici, e influenza sull'esposizione umana;
- esposizione a contaminanti chimici negli ambienti di vita: abitazioni e uffici;
- misure e analisi dei livelli di concentrazione dei composti organici volatili (COV) nell'*indoor* di strutture ospedaliere, uffici, e strutture commerciali;
- qualità dell'aria dell'ambiente generale e urbano, con particolare attenzione alle polveri sottili, ai macro e microcontaminanti, e alle loro sorgenti d'emissione;
- diagnostica virale rapida in liquami: sorveglianza sanitaria di virus enterici (enterovirus, adenovirus, e norovirus) attraverso campionature codificate di liquami urbani; sorveglianza epidemiologica di patogeni virali umani (adenovirus, enterovirus, norovirus, e virus dell'epatite E), attraverso il monitoraggio parallelo di acque reflue, fanghi depurati, e casi clinici;
- acque destinate al consumo umano con particolare attenzione allo sviluppo di metodologie volte a prevenire e ripristinare la salute degli ambienti acquatici;
- metodi alternativi alla sperimentazione animale per l'identificazione di effetti tossici delle sostanze chimiche; meccanismi di tossicità di sostanze chimiche e identificazione di biomarcatori metabolici di suscettibilità individuale agli effetti tossici; studio delle interazioni gene-ambiente attraverso l'identificazione e l'analisi dell'espressione di fattori di suscettibilità individuale in gruppi di popolazione a rischio per lo sviluppo di patologie a eziologia ambientale;
- ampliamento delle potenzialità di applicazione di sistemi cellulari per la definizione del profilo tossicologico di contaminanti ambientali di diversa natura;
- studio della tossicocinetica e dei meccanismi di tossicità di pesticidi e contaminanti ambientali sintetici e naturali, con particolare attenzione a interazioni per esposizioni multiple, e a fattori di suscettibilità metabolici e legati alle diverse fasce di età;

- valutazione del rischio per la salute umana associato alla esposizione a cianotossine: monitoraggio ambientale con tecniche molecolari;
- caratterizzazione della biotrasformazione nell'uomo e di fattori metabolici di suscettibilità e identificazione di un possibile ruolo nell'eziopatogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA);
- ambienti per acquacoltura con lo studio di fenomeni e malattie causa di problemi per la fauna ittica;
- valutazione della presenza di contaminanti ambientali in prodotti ittici e integratori alimentari;
- destino ambientale di biotossine prodotte da fioriture algali in ambienti acquatici di diversi tipi e origini collegati all'allevamento ittico, e modalità di bioaccumulo in fauna ittica soggetta a prelievo alimentare; studio del rischio d'esposizione nell'uomo;
- possibile ruolo di tossine cianobatteriche nell'eziopatogenesi della SLA;
- sopravvivenza e tossicità di cianobatteri ambientali in condizioni che simulano quelle del corpo umano;
- indirizzi per la formulazione di un'analisi di rischio per la Laguna di Venezia; valutazione finale integrata dei risultati delle Fasi A,B, e C;
- valutazione della qualità dell'aria ambiente e del rischio sanitario associato nell'area del Comune di Brescia;
- studio sulla presenza di composti chimici del cromo-III e cromo-VI e del mercurio nei sedimenti portuali oggetto di bonifica e sui loro effetti sull'ambiente acquatico e sull'uomo;
- definizione degli interventi di messa in sicurezza d'emergenza e successiva bonifica nel Sito d'Interesse Nazionale di "Laghi di Mantova e Polo chimico";
- rischio genotossico nella filiera alimentare; biomarcatori di danno cromosomico: modulazione della risposta individuale;
- suscettibilità agli agenti genotossici: ruolo dei fattori ambientali ed epigenetici nella variabilità individuale;
- recupero di ambienti compromessi dal punto di vista chimico e microbiologico attraverso azioni di studio e monitoraggio con sviluppo di metodiche atte a valutare la presenza di inquinanti organici e inorganici e la definizione dell'entità della contaminazione, la valutazione del rischio, e la caratterizzazione e la stima del rischio nelle attività di bonifica.

## DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento comprende lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori, includendo lo sviluppo di nuove terapie antitumorali, inclusa la sperimentazione sui vaccini antitumorali. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono circa 80. Tra questi vi sono numerosi studi di particolare rilevanza tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; studi nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neurotossicologia e neoendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un recente convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa di ERA-NET per la ricerca oncologia in Europa, dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento. Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (ad esempio l'attivazione dell'"officina farmaceutica" FabioCell per la preparazione di prodotti cellulari sperimentali per uso clinico a supporto di ricerche dell'ISS e di IRCCS e centri universitari nell'ambito di una missione di promozione della ricerca clinica nel settore delle bioterapie antitumorali). Infine, il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

## Piano triennale

L'attività del dipartimento per il triennio 2009-2011 si baserà sullo sviluppo delle ricerche e degli interventi più significativi condotti nel triennio precedente. Le attività di ricerca possono essere raggruppate in due settori o macro-aree principali: i) Neuroscienze; ii) Biologia Cellulare e Bioterapie, pur basandosi su molteplici interazioni tra i Reparti afferenti ai due settori principali.

– *Settore delle Neuroscienze*

Le attività nel settore delle neuroscienze possono essere così sintetizzate con riferimento ai singoli Reparti.

- Clinica, diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale  
L'attività sarà focalizzata sullo studio delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzate dall'accumulo di proteina amiloide a livello dell'SNC, la malattia di Alzheimer e le encefalopatie spongiformi trasmissibili umane. Saranno approfondite linee di ricerca che prevedono sia lo sviluppo degli aspetti comuni a queste due patologie, sia lo studio delle loro caratteristiche specifiche, attraverso una combinazione di ricerche di base, precliniche e cliniche.
- Neurobiologia molecolare  
L'attività di ricerca sarà focalizzata sulla comprensione dei meccanismi molecolari alla base di patologie neurodegenerative e di disfunzioni neuronali associate a distrofie muscolari. Saranno anche studiati gli effetti neuroprotettivi di sostanze naturali e/o farmaci e di terapie cellulari, come anche alcuni marcatori diagnostici nelle cellule di sangue periferico o siero proveniente da pazienti con malattie neurodegenerative.
- Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso  
Proseguiranno le attività riguardanti l'eziopatogenesi e terapia della sclerosi multipla, con l'intento di rafforzare le evidenze a favore del ruolo causale del virus di Epstein-Barr, individuando nuovi marcatori di malattia associati all'infezione con questo virus e alla risposta alle terapie. Verranno altresì sviluppati studi sulla patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali.
- Neurologia sperimentale  
L'attività sarà finalizzata ai seguenti studi: i) ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; ii) ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale nel processo di neurogenesi nell'adulto; iii) meccanismi recettoriali coinvolti nel controllo dell'attivazione microgliale e della risposta infiammatoria; iv) ruolo delle funzioni mitocondriali nella fisiopatologia della microglia e oligodendrociti; v) identificazione di parametri biochimici associati all'insulto di tipo ossidativo e infiammatorio e loro correlazione alla progressione delle patologie neurodegenerative e demielinizzanti dell'adulto e del neonato.
- Neuroscienze comportamentali  
Saranno sviluppati principalmente i seguenti temi: i) ruolo patogenetico delle neurotrofine e fattori di vulnerabilità alla sofferenza psichica; ii) fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi neuroendocrine e neuropsichiatriche; iii) valutazione delle conseguenze della somministrazione di farmaci psicoattivi e droghe d'abuso; iv) attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento e ricerche finalizzate alla validazione dell'efficacia delle terapie assistite con il cane in pazienti anziani.
- Neurotossicologia e neuroendocrinologia

Sono previsti studi su: i) ruolo dei contaminanti ambientali nella dieta nella vulnerabilità a disturbi neurocomportamentali in età evolutiva; ii) individuazione di indici precoci predittivi della vulnerabilità allo sviluppo di disturbi dello spettro autistico, attraverso studi sperimentali animali su modelli genetici e studi clinici su popolazioni di neonati/bambini normali e ad alto rischio.

– *Settore della Biologia cellulare e delle bioterapie*

Le attività in questo settore possono essere così sintetizzate con riferimento ai singoli Reparti.

- Biomarcatori nelle patologie degenerative

Saranno sviluppate linee di ricerca sui seguenti temi: i) marcatori di stress ossidativo nei tessuti; ii) meccanismi di *signaling* del monossido di carbonio; iii) apoptosi e autofagia in cellule tumorali; iv) fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario; v) controllo del ciclo cellulare; vi) metodi di siero-proteomica per la ricerca di biomarcatori precoci della malattia di Creutzfeldt-Jakob.

- *Imaging* molecolare e cellulare

L'attività verterà sui seguenti temi principali: i) *imaging* molecolare del metabolismo della colina nel carcinoma ovarico (identificazione di indicatori non invasivi di malattia e di nuovi target terapeutici); ii) *imaging* molecolare mediante risonanza magnetica di cellule staminali tumorali di neoplasie femminili per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici; iii) valutazione di nuovi target terapeutici in modelli preclinici di tumori della mammella e dell'ovaio over-esprimenti HER2; iv) sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (Network nazionale italiano).

- Terapia genica e cellulare

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

- Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

Verrà continuata e sviluppata l'attività scientifica sui seguenti temi: i) meccanismi patogenetici della disfunzione retinica neurogliale e vascolare in corso di diabete; ii) fattori di rischio genetici e ambientali coinvolti nell'insorgenza dell'ipotiroidismo congenito; iii) effetti sulla salute umana dell'esposizione ad agenti chimici di sintesi con potenziale azione di distruttori tiroidei. Sono anche previste attività finalizzate all'attivazione di un Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.

- Immunoregolazione

Le attività saranno focalizzate principalmente su: i) caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni, ii) valutazione del potenziale terapeutico di sostanze ad attività immunomodulante, iii) sviluppo di strategie terapeutiche innovative per la manipolazione della risposta immunitaria.

- Immunoterapia Sperimentale

Il Reparto svolgerà principalmente ricerche pre-cliniche finalizzate allo sviluppo di vaccini terapeutici basati sull'uso di cellule dendritiche generate da monociti trattati

con interferoni (IFN). Le attività includeranno la preparazione di lotti di farmaci cellulari, prodotti in condizioni di GMP nell'officina Farmaceutica FaBioCell, da utilizzare in sperimentazioni cliniche di immunoterapia antitumorale promosse dal Dipartimento stesso o da altri istituti di ricerca. Inoltre, l'attività di ricerca sarà dedicata alla valutazione della capacità adiuvante di IFN di tipo I associato a antigeni definiti per lo sviluppo di protocolli vaccinali per la tubercolosi così come a studi dei meccanismi della risposta immune innata all'infezione da *M. tuberculosis*. Verranno altresì condotti studi di caratterizzazione del gene e antigene tumore-associato BORIS/CTCFL. Infine, il personale del Laboratorio di Ricerca dei Microarrays (LaRiM) proseguirà e attiverà studi basati sull'analisi di profili di espressione genica, in collaborazione con gruppi interni all'ISS così come esterni.

- Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

Saranno sviluppate ricerche in modelli preclinici finalizzate principalmente alla comparazione dell'attività immunomodulatrice di diversi chemioterapici antineoplastici e alla caratterizzazione del significato diagnostico/prognostico di un nuovo antigene associato al carcinoma del colon-retto. Il Reparto sarà anche coinvolto nell'attivazione e coordinamento di studi clinici di combinazione di chemioterapia con vaccini antitumorali peptidici o cellulari in pazienti neoplastici.

Le conoscenze acquisite in base all'attività di ricerca forniranno le competenze necessarie per migliorare i compiti di controllo, consulenza, ispezione e formazione, per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie.

Tali compiti sono riassumibili in:

- valutazione del rischio della trasmissione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili;
- sorveglianza e Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate;
- Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti;
- Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita;
- valutazione delle richieste di autorizzazione in deroga per la sperimentazione animale;
- valutazione della qualità dei prodotti medicinali per terapia genica e terapia cellulare, utilizzati nella sperimentazione di Fase I/II/III;
- consulenza scientifica per la terapia genica e la terapia cellulare nell'ambito nazionale ed europeo;
- ispezioni ad aziende e centri di produzione, italiani e internazionali, di medicinali per terapia genica e cellulare;
- formazione dei ricercatori clinici e dei direttori tecnici impegnati sia nella sperimentazione sia nella produzione dei medicinali per terapia genica e cellulare, mediante workshop e corsi specifici;
- valutazione delle richieste di *scientific advice* presentate all'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) da parte di sponsor di sperimentazioni cliniche con prodotti medicinali per terapia genica e cellulare;
- valutazione della sicurezza dell'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) a campo >2 tesla;
- gestione degli stabulari dei topi knock-out e SCID (*Severe Combined Immunodeficiency Disease*) al servizio di ricercatori dell'ISS e collaborazioni con altri enti.

Nell'ambito delle numerose collaborazioni, finanziate dall'UE, il Dipartimento coordina il progetto integrato "NeuroproMiSe" – Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla, e studi

clinici nel settore dell'immunoterapia dei tumori. Il Dipartimento è coinvolto in numerosi progetti di collaborazione con gli NIH nei settori soprattutto dei tumori e delle neuroscienze.

Alcuni progetti e attività continueranno ad essere direttamente afferenti alla Direzione del Dipartimento. In particolare, il Dipartimento continuerà a svolgere l'impegnativo lavoro di coordinamento e di monitoraggio dei risultati del progetto "ISS per ACC" (articolo 3 del DM del 21/07/2006).

Per questa attività continuerà ad essere supportato dal Gruppo Interdipartimentale in Oncologia (GIO) che si è costituito, per volere del Presidente, alla fine del 2006 sotto il coordinamento del Direttore del Dipartimento.

Infine, il Dipartimento svilupperà le già intense attività relative alla partecipazione dell'Italia alle fasi preparatorie di alcune infrastrutture di ricerca europee, con particolare riferimento a: i) EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), leadership del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*; ii) ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), leadership del WP4: *GMP facilities for biotherapy*; iii) BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure*).

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

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

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

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

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

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

### **Piano triennale**

Nell'ambito del piano triennale 2009-2011 sono stati presentati 45 progetti di ricerca. Tali progetti affrontano temi di grande interesse per la salute pubblica e con possibili ricadute sul Servizio Sanitario Nazionale nell'ambito di grandi aree di ricerca quali l'ematologia sperimentale, le cellule staminali e neoplastiche, l'oncogenesi dei tumori solidi e delle leucemie, le malattie rare, le malattie cardiovascolari, la genomica e la proteomica.

In particolare, i progetti ematologici comprendono: i) studi sulla megacariocitopoiesi e trombocitopoiesi normale e patologica; ii) studi sulle possibili interazioni fra i recettori di fattori

di crescita ematopoietici e quelli angiopoietici; iii) transdifferenziamento delle cellule endoteliali in cellule ematopoietiche; iv) studio del ruolo di alcuni fattori trascrizionali nell'ematopoiesi normale e patologica; v) studio del ruolo di alcuni microRNA (miR) nell'ematopoiesi normale e patologica; vi) studio del ruolo di alcuni geni coinvolti nel metabolismo del ferro durante il differenziamento eritroide normale e patologico.

Nell'ambito dell'isolamento, caratterizzazione e impiego delle cellule staminali umane adulte, i progetti presentati prevedono studi di: i) amplificazione e trapianto in modelli murini di cellule staminali ematopoietiche e staminali; ii) valutazione del ruolo delle staminali mesenchimali nella patogenesi delle malattie croniche intestinali; iii) riprogrammazione di cellule staminali pluripotenti (iPS) da fibroblasti murini e umani; iv) isolamento e caratterizzazione di cellule staminali isolate da tumori solidi.

Nell'area oncologica sono stati presentati svariati progetti di ricerca volti principalmente a studiare i meccanismi molecolari alla base della progressione tumorale e il potenziale terapeutico di alcune molecole nei tumori solidi e nelle leucemie. In particolare, nell'ambito dei meccanismi molecolari e cellulari della progressione tumorale saranno valutati: i) il ruolo di alcuni miR nell'oncogenesi dei tumori solidi e delle leucemie, ii) il ruolo della caveola e degli esosomi nei meccanismi molecolari neoplastici; iii) i meccanismi di trasduzione del segnale nella leucemogenesi; iv) gli effetti di alcune molecole sintetiche quali triterpeni e mimetici di Smac/Diablo nel trattamento di alcuni tumori solidi; v) alcuni modelli di studio *in vitro* utilizzando sferoidi tumorali multicellulari esposti a trattamenti con agenti antineoplastici di natura fisica e chimica.

In alcuni reparti (Metodologie trasfusionali, Biochimica e biologia molecolare clinica, Emoglobinopatie ed ematopoiesi e Fisiopatologia delle malattie genetiche) una particolare attenzione è stata rivolta allo studio di alcune malattie congenite rare con la presentazione di progetti di forte impatto socio-sanitario. Per quanto riguarda le malattie genetiche del sangue tali progetti prevedono: i) lo studio del potenziale terapeutico dello *stem cell factor* (SCF) nel trattamento della  $\beta$ -talassemia umana; ii) studi clinici-epidemiologici nelle coagulopatie congenite; iii) messa a punto di protocolli per la diagnosi molecolare e lo screening nei donatori di sangue del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Delle malattie congenite neuronali fanno parte i progetti triennali presentati sullo studio delle basi molecolari, della trasduzione del segnale nonché della correlazione genotipo-fenotipo di alcune sindromi neurocardiofaciocutanee (SNCFC) quali la sindrome di Noonan e lo studio sui meccanismi biochimici e molecolari alla base di due malattie lisosomiali neurodegenerative ereditarie, la malattia di Gaucher e la leucodistrofia metacromatica.

Sono stati inoltre presentati progetti che possono aprire la strada allo sviluppo di terapie innovative per il trattamento di malattie cardiocircolatorie associate al diabete di tipo 2, arteriosclerosi, dislipidemie e insufficienza renale cronica.

Infine alcune tecniche di siero- e fosfo-proteomica saranno utilizzate in progetti di studio e caratterizzazione di fattori proteici e vie metaboliche coinvolte nella regolazione dell'angiogenesi dei tumori e di alcune patologie ischemiche.

## DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) dell'ISS è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili e sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo.

Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il FARM esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra). Altri esperti del Dipartimento partecipano a diversi gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al *Pharmacovigilance Working Party*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*. Il FARM è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza attiva su farmaci e terapie di particolare rilievo di sanità pubblica.

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 – *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del FARM includono: i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcool 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.

Infine, il FARM è impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare

l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – UNAIDS, Global Fund).

Per quanto riguarda i progetti di Ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, Aziende sanitarie e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato.

L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'*aging* e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie.

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine e sulla qualità della vita.

## Piano triennale

Per quanto riguarda il triennio 2009-2011, il Dipartimento organizzerà le sue attività di ricerca controllo e formazione seguendo le linee già tracciate nel precedente triennio, ma anche aprendo nuove e innovative strade. In particolare, il Dipartimento focalizzerà le sue attività nelle seguenti aree:

- La terapie innovative contro i tumori
- La terapia del dolore
- La terapia delle malattie neurodegenerative
- La terapia delle malattie immunologiche
- I nuovi approcci terapeutici contro le malattie dell'apparato cardiovascolare
- La farmacogenetica e la farmacogenomica
- Lo studio dei processi di invecchiamento cellulare
- Il disegno di nuove molecole e nuovi target terapeutici
- La terapia delle malattie da virus con particolare riguardo all'HIV/AIDS
- La tossicologia e farmacologia preclinica
- La medicina di genere
- Le Attività regolatorie, attraverso la collaborazione con AIFA ed EMEA, la Farmacopea Italiana e attività della Commissione per la Fase I

- Il controllo della qualità dei farmaci, compreso il Progetto nazionale sulla contraffazione farmaceutica
- Lo studio delle sostanze naturali con attività terapeutica
- La sicurezza dei prodotti cosmetici
- Le attività di ricerca e intervento contro la dipendenza
- Le attività di ricerca sul doping.

Progetti speciali trasversali comprendono: il Progetto strategico nazionale sulla salute della donna; la farmacologia del bambino; la partecipazione ad Alleanza contro il Cancro; il coordinamento del Progetto europeo NEAT sulla ricerca clinica sulla terapia dell'HIV/AIDS.

Infine, per quanto riguarda l'impegno del Dipartimento nel settore della salute globale, il Dipartimento continuerà ad essere impegnato nel *Global Fund*, nel progetto europeo Esther, nel progetto europeo EDCTP (*European Developing Countries Trials Partnership*) e nel progetto della WHO sui sistemi sanitari nel Sud del Mondo, oltre che in progetti specifici in diversi Paesi africani e dell'America Latina.

Vengono di seguito elencate le principali attività 2009-2011 dei Reparti e Gruppi di Lavoro del Dipartimento:

- *Reparto di Farmacologia del sistema nervoso centrale*

Strategia 1: applicazione delle conoscenze acquisite in termini di *target validation* (stesse molecole, nuove patologie). Il filone di ricerca "storico" del Reparto riguarda il ruolo svolto dai recettori A2A dell'adenosina nelle malattie neurodegenerative dei gangli della base. L'attività degli anni passati ha consentito una caratterizzazione abbastanza approfondita del ruolo di questi recettori nel morbo di Parkinson e nella corea di Huntington, le due principali patologie neurodegenerative dello striato. Nel tentativo di non dispendere le conoscenze acquisite nel corso degli anni in questo settore, concentreremo la ricerca del prossimo triennio su altre patologie del sistema nervoso per le quali esiste un solido e convincente background a favore di un possibile coinvolgimento dei recettori A2A. La prima di queste patologie è la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). La seconda patologia, anch'essa rara e incurabile, è la malattia di Niemann Pick di tipo C.

Strategia 2: utilizzo delle conoscenze acquisite in termini di patogenesi e meccanismi molecolari. Questo approccio consiste nell'utilizzare i modelli sperimentali di malattia che conosciamo meglio (morbo di Parkinson e corea di Huntington), per identificare e testare approcci terapeutici "non adenosinergici". Sebbene il gruppo sia prevalentemente impegnato in attività di ricerca di base, una parte del personale è coinvolta anche in alcune attività legate alla sperimentazione clinica di farmaci neurologici e psichiatrici. Ad esempio il Reparto è attualmente impegnato nell'attività di monitoraggio della sicurezza (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) nell'ambito dello studio clinico AdCare (studio su efficacia e sicurezza degli antipsicotici tipici e atipici in pazienti affetti da demenza) coordinato dall'ISS. Nel corso del prossimo triennio, oltre a proseguire tale attività, prevediamo di aumentare il coinvolgimento del gruppo nelle sperimentazioni cliniche di interesse neuropsichiatrico che abbiano rilevanza per la sanità pubblica. Un ottimo esempio in questo senso è rappresentato da una sperimentazione clinica di fase III, di prossimo avvio, sull'efficacia e la sicurezza dei sali di litio nella sclerosi laterale amiotrofica.

- Gruppo di Lavoro su aspetti fisiopatologici e approcci terapeutici innovativi nel trattamento del dolore acuto e cronico

Il gruppo si propone di studiare i meccanismi e i sistemi endogeni implicati nella genesi di sindromi algiche, allo scopo di individuare alternative terapeutiche nel controllo del dolore acuto e cronico. Tuttavia, l'evidenza che gli antinfiammatori e gli

analgesici oppiacei inducono effetti indesiderati talvolta anche gravi, rappresenta ancora un fattore limitante il loro impiego terapeutico e incoraggiano la ricerca pre-clinica all'identificazione di nuovi target terapeutici. È stato suggerito che alterazioni funzionali nei sistemi endogeni di controllo della nocicezione siano implicate, per esempio, nella patogenesi dell'emicrania e delle neuropatie, sindromi algiche resistenti al trattamento con antinfiammatori o analgesici oppiacei. È noto che i sistemi peptidergici della nocicettina/recettore NOP, dei cannabinoidi/recettori CB1 e CB2, e probabilmente dei peptidi formilati/recettori FPR, sono coinvolti nella modulazione del dolore e dell'infiammazione.

- Gruppo di lavoro sostanze naturali – WHO working group on clinical studies on phytotherapy  
Questo gruppo ha lo scopo di pianificare Linee Guida Internazionali sugli studi clinici in Fitoterapia. Costituzione di un network collaborativo per l'ottimizzazione dei flussi informativi relativi ai prodotti delle medicine tradizionali utilizzati in Italia. Tale progetto ha come obiettivo la creazione di un database multidisciplinare per i prodotti appartenenti alle medicine tradizionali utilizzati in Italia. Studio atto a stabilire una metodologia di discernimento tra dispositivo medico e farmaco, in ambito di fitocomplessi opportunamente lavorati. Nell'ambito dell'oncologia pediatrica, pianificazione di studi di fase I-III sui tumori solidi individuati in precedenza in collaborazione con l'IRCCS "G. Gaslini" di Genova. In particolare, traslare i risultati ottenuti *in vitro* e/o su modello animale da alcuni gruppi di ricercatori dell'ISS: studi *in vitro* sull'uso di sostanze naturali estratte da piante sembrano promettenti ed è ragionevole intraprendere studi clinici. Questi ultimi possono essere disegnati con metodi nuovi che permettano di ridurre il numero di bambini coinvolti e il loro tempo di esposizione ai farmaci in studio.
- Gruppo di lavoro medicine complementari, naturali e tradizionali  
Missione principale è quella di ottenere dalle piante usate nella medicina tradizionale e naturale, sia dei Paesi in via di sviluppo che industrializzati, costituenti attivi da usare come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o come nuovi rimedi terapeutici e trovare una rispondenza tra l'attività riscontrata e il "tradizionale uso medicinale". Il gruppo è impegnato anche nella caratterizzazione di piante usate come materie prime in preparati erboristici. L'apertura delle frontiere ad un mercato ormai mondiale rende, infatti, necessario un maggiore controllo della qualità e della sicurezza di tali prodotti in commercio. Tra le attività del gruppo:
  - Studi fitochimici di piante usate nella Medicina tradizionale naturale al fine di evidenziarne l'attività farmacologica.
  - Studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali: identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponente.
  - Isolamento e identificazione di principi attivi e/o fitocomplessi da piante con evidente interesse terapeutico al fine di sottoporli alle successive valutazioni biofarmacologiche nell'ambito del TISNa (Terapie Innovative Sostanze Naturali) a cui il gruppo appartiene.
  - Attività di consulenza richieste da AIFA, EFSA, Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche, medicinali e integratori alimentari ;
  - Pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE.
- Segretariato della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I  
La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di

un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. I DL.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazione cliniche di fase I da condursi sul territorio nazionale. La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese. L'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia. Tali iniziative hanno consentito di ridurre notevolmente i tempi di valutazione delle richieste, che ormai sono del tutto in linea con quelli degli altri Paesi europei. Nonostante questo risultato, il numero di richieste di sperimentazione di fase I resta ancora lontano dalla media degli altri Paesi. Questo dipende probabilmente dal fatto che il processo complessivo di avvio della sperimentazione risulta tuttora complicato, e dai tempi spesso imprevedibili. La fase autorizzativa della sperimentazione rappresenta infatti solo il primo passo di un processo che comprende altri attori e implica una serie di aspetti etici, organizzativi e tecnici indipendenti dall'ISS. Perché il processo di promozione della sperimentazione di fase I sia coronato da un reale successo, nel prossimo futuro occorrerà mettere in atto una serie di nuove iniziative che consentano una gestione complessiva e armonizzata del processo. Idealmente, questo dovrebbe comportare una presa in carico globale della fase I da parte dell'ISS. Una possibile proposta di implementazione comporterebbe la creazione di una struttura dedicata, nuove procedure di reclutamento e formazione dei valutatori, e la creazione di uno sportello informativo informatico sul territorio nazionale.

- *Reparto Farmacologia preclinica*

Nel triennio 2009-2011, il Reparto continuerà a svolgere attività nel settore della farmacologia previsionale in patologie di organi vitali quali cuore e cervello. Gli studi consentiranno approfondimenti dei modelli sperimentali utilizzati per l'inquadramento di nuovi farmaci da sviluppare in clinica nella progressione e nel contenimento dello scompenso cardiaco e delle patologie neurodegenerative. L'impiego di farmaci di uso clinico ben consolidato e delle tecniche di biochimica e biologia molecolare, anche in animali geneticamente modificati, consentirà di aumentare le conoscenze sui meccanismi dei modelli sperimentali e sulla loro capacità predittiva. Ciò potrà contribuire da un lato alla validazione dei modelli e dall'altro all'identificazione di nuove strategie terapeutiche per queste patologie. Sono previsti tre protocolli sperimentali volti a studiare i determinanti biochimici dei processi di proliferazione e differenziamento neuronale e l'espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco: i) Definizione del meccanismo alla base dell'efficacia clinica nello scompenso cardiaco di alcuni beta-bloccanti (carvedilolo, metoprololo) ma non di altri (ad es. bucindolo). Gli studi riguarderanno le modifiche geniche a livello cardiaco dopo somministrazione *in vivo* del beta-bloccante propranololo, anche con l'impiego di animali geneticamente modificati. ii) Identificazione dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica fetale nell'ipertrofia cardiaca da sovraccarico pressorio. iii) Studio *in vitro* dei processi di differenziamento e proliferazione delle cellule neuronali nelle cellule neuronali da embrioni di ratto.

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

Valutare qualità e sicurezza dei medicinali è uno degli obiettivi programmatici del Reparto e coinvolge tutti i ricercatori che vi afferiscono, che operano già da molti anni a supporto delle attività di autorizzazione alle sperimentazioni di fase I e di registrazione europea dei prodotti medicinali. Nell'ultimo decennio, l'accelerazione dei processi di

sviluppo dei medicinali e la simultanea necessità di operare su mercati sempre più globali, hanno spinto il mondo farmaceutico verso un percorso di standardizzazione di alcune sue pratiche fondamentali, per cui lo sviluppo dei medicinali richiede attualmente l'applicazione di una metodologia internazionalmente codificata, aderente a norme e linee guida internazionali. La metodologia con cui procedere alla valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia di nuove sostanze si è modificata nel corso dei tempi, ed è ormai unanimemente riconosciuto che solo un approccio che obbedisce a principi scientifici rappresenta la più affidabile base di valutazione [*Scientific Based Drug Assessment* o valutazione scientifica dei dati (SBDA)].

Progetti 2009-2011: sostanze naturali ad attività anticolinesterasica estratte da piante appartenenti alla flora sudamericana: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d'azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica; influenza del genere sulle alterazioni della funzionalità endoteliale coinvolte nella patogenesi della vasculopatia diabetica; Banca dati su effetti epatotossici da farmaci; Attività di supporto regolatorio, revisione dello scenario normativo regolatorio nazionale ed europeo e realizzazione di *consensus document* e *conference*.

- *Reparto di Ricerca clinica e farmacologia sperimentale*

Progetti 2009-2011: Registro italiano della Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD); Impatto della terapia cronica con aspirina e statine nel tipo di presentazione dei pazienti con infarto miocardico acuto e alterata funzione renale; Valutazione dell'espressione genica mediante la tecnologia dei *microarray* in farmacologia applicata; Oncologia pediatrica; Psicofarmacologia; Terapia del dolore; Nuovi approcci metodologici per la comprensione dell'eterogeneità genetica nelle malattie mentali con particolare attenzione alla schizofrenia.

Malattie cardiovascolari: saranno svolti studi per l'identificazione di indicatori di esito, in popolazioni ad alto rischio e in trattamento con farmaci ipocolesterolizzanti e antiaggreganti. Gli studi di ricerca si baseranno sulla costituzione di coorti prospettiche di pazienti con patologie cardiache acute. Inoltre, in pazienti con disturbi di sovrappeso e obesità si condurrà uno studio di coorte (Progetto Dai Peso al Peso) al fine di valutare lo stato di salute di un'ampia popolazione italiana, circa 10.000 soggetti, per potere definire nuovi indicatori dello stato di sovrappeso/obesità, in correlazione anche di interventi sanitari prescritti, quali psicosociali e farmacologici. Il progetto si baserà sulla realizzazione di un web-server con funzionalità di data-management e analisi dati, in gran parte già fruibili e utilizzate nel data-management dei vari progetti di Reparto. Inoltre, verrà realizzato un sito web che permetta ad utenti autorizzati di navigare tra vari menu (e *help*) e utilizzare le funzionalità del web-server.

- *Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping*

Per quanto concerne le attività di ricerca, il Reparto sarà impegnato nel triennio 2009-2011, nell'attuazione dei seguenti Progetti: i) Valutazione dell'esposizione prenatale ad alcol, tabacco e sostanze d'abuso mediante l'analisi di biomarcatori in meconio neonatale. ii) *Help-mild*: identificazione del rischio individuale di tumore al polmone nei fumatori mediante analisi del profilo di proteomica in soggetti sottoposti a tac a spirale o controllo. iii) Operazione naso rosso. Il progetto Operazione Naso Rosso si propone sia di sensibilizzare i giovani sul tema della sicurezza stradale e della responsabilità della guida per prevenire il fenomeno delle stragi del sabato sera, sia di sperimentare nuovi modelli d'intervento come la misura del tasso alcolemico all'uscita dalle discoteche e riportare a casa chi non è in grado di guidare. Per quanto concerne le attività di controllo, il Reparto sarà impegnato nell'attuazione dei seguenti Progetti: i) Valutazione esterna di qualità

sull'analisi delle sostanze d'abuso in matrice cheratinica: HAIRVEQ. L'HAIRVEQ propone il modello del "miglioramento continuativo" attraverso un confronto diretto e costante con i Laboratori che aderiscono al Progetto. ii) Valutazione esterna di qualità sull'analisi delle sostanze d'abuso in saliva. iii) Nuovi consumi giovanili: supplementi dietetici, *energy drink*, droghe non droghe e farmaci psicotropi per il miglioramento delle performance psicofisiche. Il Progetto di ricerca propone di mettere a punto la validazione e la diffusione di questionari sull'uso e la diffusione di nuove bevande energetiche contenenti dosi elevate di caffeina (*Energy drink*), di *smart-drug* (le droghe-non droghe) e farmaci di natura anfetamino-simile quali il Ritalin (metilfenidato) o lo Sparlon (modafinil). iv) Analisi chimiche quali-quantitative e valutazioni farmacotossicologiche su nuove sostanze ad azione anabolizzante in collaborazione con i nuclei anti sofisticazioni dell'arma dei carabinieri (NAS). Il Reparto ha inoltre in programma: i) la creazione di una *Virtual Library* sulle dipendenze dedicata ai medici di medicina generale, per rispondere alle esigenze dell'Educazione Continua in Medicina; ii) la diffusione di CD ("Il problema delle dipendenze in Medicina generale") con risposte in merito agli interrogativi più comuni che il medico di medicina generale si pone di fronte ad una persona affetta da un problema di *addiction* e alla sua famiglia; iii) la diffusione di un DVD ("Sostanze e Dipendenze") contenente una raccolta di servizi giornalistici, testimonianze e interviste, trasmessi negli ultimi anni dalle reti televisive nazionali.

- *Reparto di Farmacologia molecolare e cellulare*

L'obiettivo comune dei progetti di ricerca svolti nel Reparto è quello di acquisire nuove conoscenze sulla chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e i recettori di membrana che operano la trasduzione di segnali biologici attraverso le G proteine. Tali recettori, che mediano gli effetti della maggioranza di ormoni e neurotrasmettitori endogeni, sono il sito di azione di una gran parte dei farmaci attualmente in uso e costituiscono il target principale su cui è indirizzata la ricerca di nuove molecole terapeuticamente attive da parte dell'industria. Utilizzando tecniche di sintesi organica per la progettazione di nuovi analoghi strutturali dei ligandi naturali, e di ingegneria genetica per apportare modifiche nella struttura dei recettori, i nostri progetti mirano a raggiungere due principali traguardi: i) Identificare il repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonistica di molecole farmacologicamente attive. ii) Accertare il tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e quale ruolo svolga nel determinare l'efficacia dei farmaci. Fine ultimo di tali studi è trovare nuove strategie per la sintesi di farmaci terapeuticamente attivi attraverso il disegno razionale di molecole mirate ad influenzare selettivamente solo gli aspetti terapeuticamente vantaggiosi delle proprietà funzionali dei recettori.

Nuove molecole per lo studio della omo- ed etero-oligomerizzazione del recettore Oppioide della Nocicettina. Scopo dello studio è quello di generare nuove molecole con attività antidolorifica che sfruttano la tendenza dei recettori oppioidi della nocicettina a formare complessi dimerici.

Controllo farmacologico del bilancio tra internalizzazione e attivazione dei recettori. A differenza dei ligandi naturali che attivano e desensitizzano i recettori con identica efficacia, alcuni farmaci di sintesi dimostrano un effetto selettivo su queste due funzioni recettoriali. Lo scopo del progetto è identificare i requisiti strutturali che dirottano l'efficacia dei farmaci verso l'una o l'altra attività funzionale.

- *Reparto di Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali*

L'attività del Reparto si articola sulle due direttrici che caratterizzano le finalità istituzionali del Dipartimento del Farmaco e che includono: i) ricerca e sviluppo di

farmaci biotecnologici innovativi per la diagnosi e terapia di malattie infettive e neoplastiche mediante l'utilizzo di una nuova generazione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv), ii) controllo e verifica dei requisiti di qualità e immunotossicologici di anticorpi monoclonali di cui è stata richiesta da parte di istituzioni sia pubbliche che private l'autorizzazione per la sperimentazione clinica di fase I. Gli obiettivi che il Reparto si è posto come sviluppo della propria attività triennale emergono da una sintesi fra le esigenze di una ricerca ad elevato impatto sociale e le competenze estremamente innovative acquisite da parte dei ricercatori in campo biotecnologico e in particolare nel disegno e costruzione di anticorpi monoclonali umani ricombinanti. Le tematiche che caratterizzeranno l'attività di ricerca includono: i) Immunoterapia dei tumori. ii) Sviluppo di biosimilari. iii) Immunoprofilassi di malattie infettive emergenti. iv) Immunotargeting. Per quanto riguarda le attività istituzionali e regolatorie: Armonizzazione in ambito EU dei requisiti di qualità degli anticorpi monoclonali per la sperimentazione clinica di fase I. Valutazione dei requisiti di qualità e immuno-tossicologici degli anticorpi monoclonali per la sperimentazione clinica (comma c). Sviluppo di sistemi biotecnologici (modelli cellulari -non animali) per studi tossicologici di farmaci di nuova sperimentazione. *Scientific advice* per ditte nazionali ed estere per lo sviluppo di anticorpi monoclonali per usi diagnostici e clinici.

- *Reparto di Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento*  
Nell'ambito delle ricerche in corso già da lungo tempo nel Reparto, i vari gruppi che lo compongono hanno programmato una serie di attività che, nei prossimi tre anni, saranno focalizzate a studi e programmi che coprono i diversi campi di indagine affrontati dal Reparto: i) Malattie del sistema nervoso. Proseguirà lo studio di patologie neurodegenerative. Le ricerche si focalizzeranno sia sui meccanismi patogenetici che sull'individuazione di nuovi approcci farmacologici. ii) Malattie immunomediate. Verrà ulteriormente sviluppato lo studio delle patologie associate alla disfunzione del sistema immunitario, incluse le immunodeficienze e l'autoimmunità, con particolare riferimento all'individuazione di marcatori di suscettibilità *gender*-associati per lo sviluppo di tali malattie. iii) Malattia neoplastica. Verrà studiata sia in termini patogenetici che in termini di approcci terapeutici innovativi. In particolare, verranno analizzati il possibile ruolo di fattori di virulenza nell'insorgenza di neoplasie del tratto gastroenterico e il ruolo della resistenza intrinseca ad agenti chemioterapici e la modulazione della malattia metastatica, principalmente melanoma. iv) Malattie cardiovascolari. Verrà proseguito lo studio patogenetico sui meccanismi di danno vascolare e le analisi per l'individuazione di *marker* diagnostici e prognostici genere-associati. Verranno sviluppati modelli *in vitro* di interesse nel campo cardiovascolare, inclusi cardiomiociti e staminali cardiache. v) Malattie infettive. Verrà proseguita l'attività svolta negli ultimi anni nel campo dell'AIDS, in particolare gli studi sul ruolo della proteina Nef nell'immunopatogenesi dell'AIDS. Verranno, inoltre, sviluppati studi farmacologici su altre malattie virali (influenza).
- *Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica*
  - Attività di ricerca 2009-2011:
    - studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
    - sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo;

- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*);
  - caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco;
  - studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
  - studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali;
  - calcolo di descrittori molecolari per lo studio della correlazione struttura-tossicità;
  - messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito bio-farmacologico;
  - studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier regolativi delle Procedure Europee;
  - revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.
- Attività di valutazione e di controllo 2009-2011:
- coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM)
  - attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza
  - attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse
  - attività di valutazione e di controllo connessa a richieste della Magistratura
  - attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica
  - attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco
  - attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier regolativi
  - coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier
  - partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Commissione Consultiva Biocidi; IMPACT Italia, gruppo di lavoro *ad hoc* istituito per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborare con organismi internazionali (WHO, *Council of Europe* – CoE, EDQM).
- *Reparto Farmaci anti-tumorali*  
Le attività 2009-2011 del Reparto saranno fondamentalmente basate su progetti di ricerca traslazionale focalizzati sulla ricerca di nuovi approcci di terapia anti-tumorale e sulla identificazione di nuovi *marker* di malignità tumorale. Nel loro complesso le attività di ricerca si possono riassumere in quattro filoni: i) Uso di inibitori di pompa protonica (PPI) come nuovi farmaci antitumorali. Questo è un progetto che copre l'intero processo

translazionale. Infatti, mentre vi sono due studi clinici di fase 2 in Italia sull'uso chemosensibilizzante dei PPI in pazienti con melanoma (INT Milano) e osteosarcoma (*Italian Sarcoma Group*), e uno sta per partire in Cina in pazienti con carcinoma mammario (*Shanghai Cancer Hospital*), vi sono contemporaneamente studi sulla caratterizzazione molecolare delle pompe protoniche espresse dai tumori umani. È un processo molto costoso e impegnativo per il quale si sta pensando di creare una *Spin-off company*, che abbia lo scopo primario di creare nuovi inibitori di pompa e farmaci ibridi/combinati, che contengano un PPI associato ad un altro farmaco. ii) Determinazione, caratterizzazione e quantificazione di esosomi nel plasma dei pazienti con tumore come nuovo presidio diagnostico/prognostico. Anche questo è un progetto translazionale in cui è stato ideato un test ELISA per la quantificazione degli esosomi ed è stato brevettato presso una SME (*Small and Medium Enterprise*, piccole o medie imprese) in Estonia. Il test è stato prima provato in preparazioni di esosomi presenti in sovranatanti di colture di cellule tumorali e successivamente nel plasma di topi xenochimerici (SCID trapiantati con melanoma umano). Una volta messo a punto il metodo il test è stato sperimentato su 100 plasma di pazienti con melanoma confrontati a 60 plasma da donatori sani. I risultati hanno mostrato la presenza di livelli di esosomi 3-4 volte superiori nel plasma dei pazienti con melanoma con una sensibilità del 96% e una specificità del 70%, entrambi superiori all'unico test plasmatico attualmente utilizzato nel follow-up dei pazienti con melanoma (i.e. LDH). Il lavoro è in pubblicazione su *PloSONE*. iii) Identificazione di nuove proteine associate ai tumori metastatici come nuovi target di terapia. Sulla base di studi precedenti che avevano dimostrato l'importanza del cannibalismo tumorale nel processo metastatico, è stato identificato un nuovo gene e una nuova oncoproteina, che le cellule metastatiche hanno in comune con alcuni microorganismi (es. amebe). Il *knock down* del gene abroga l'attività cannibalica delle cellule metastatiche e ne riduce l'invasività. La proteina è stata chiamata *Tumor Cannibalism Associated Protein-1* (TUCAP-1) e sono stati creati anticorpi che specificamente riconoscono questa proteina nei tessuti tumorali. La proteina è esclusivamente espressa da cellule tumorali maligne e interamente assente in tutti i tessuti umani normali fino ad oggi testati (leucociti, pelle, intestino, pancreas). Anche questa scoperta è diventata materia di brevetto. iv) Caratterizzazione dell'importanza dell'ezrina nel processo di metastatizzazione tumorale. Un nostro studio recente ha evidenziato l'importanza chiave dell'ezrina nei processi metastatici. Infatti, mutazioni indotte nel gene per l'ezrina hanno abrogato la capacità sia invasiva che metastatica dei melanomi umani trapiantati nello SCID. Questo studio ha inoltre dimostrato che l'ezrina ha un ruolo importante non solo nei processi di adesione e motilità cellulare, ma anche nella capacità fagocitica delle cellule tumorali, necessaria per far fronte alla scarsa presenza di nutrienti tipica del microambiente tumorale.

- *Reparto di Farmacologia e terapia delle malattie da virus*

Nel Reparto l'attività di ricerca è volta ad ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche dell'infezione da HIV nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate. L'attività viene effettuata con la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, studi immuno-virologici, di farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita.

- Studi di coorte

- Progetto Nazionale Gravidanza. Il progetto, coordinato dall'ISS dal 2001, ha come obiettivo primario la sorveglianza sul trattamento antiretrovirale in gravidanza e la valutazione dei suoi effetti sulla madre, sullo sviluppo prenatale e sul neonato. Lo studio è svolto in collaborazione con infettivologi, ginecologi e pediatri che

seguono donne HIV-positivo in gravidanza e i loro neonati su tutto il territorio nazionale in oltre 35 centri clinici.

- Progetto NIA (Nuovi Inibitori anti-HIV). Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI), che iniziano una terapia con inibitori della fusione, inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5. Lo studio è articolato su vari piani di ricerca che permetteranno una definizione multidimensionale del profilo complessivo dei nuovi inibitori (efficacia clinica, risposta immuno-virologica, tossicità limitante il trattamento e a lungo termine, emergenza di resistenze virali, farmacocinetica, qualità della vita e farmacoeconomia).
  - Studio SMAC (*Safe Milk for African Children*). Lo studio SMAC ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di una terapia HAART alle donne HIV-positivo nel corso della gravidanza e successivamente durante l'allattamento con l'obiettivo di prevenire la trasmissione postnatale dell'HIV. Lo studio si svolgerà in Malawi poiché la trasmissione attraverso l'allattamento materno rappresenta un importante problema di sanità pubblica unicamente nei Paesi con risorse limitate. Lo studio prevede l'arruolamento di 200 donne che verranno seguite insieme ai loro bambini per due anni dopo il parto.
- Studi clinici controllati
- Il Reparto collaborerà al coordinamento di due grandi studi clinici (NEAT 001 e NEAT 002) condotti all'interno del Progetto Europeo NEAT (*European AIDS Treatment Network*) e del *trial* EARNEST sponsorizzato dall'EDCTP.
- NEAT 001 *An open-label randomised comparative two-year trial comparing two first-line regimens in HIV-infected antiretroviral naïve subjects*. Il NEAT 001, si propone di confrontare due regimi HAART innovativi in soggetti HIV+ mai trattati con antiretrovirali. I due regimi sono rappresentati da: darunavir + emtricitabina+ tenofovir e da darunavir+ raltegravir. Saranno studiati 800 pazienti (400 per braccio terapeutico), arruolati in diversi Paesi europei. L'innovatività dello studio consiste: i) nell'inclusione di un braccio terapeutico che include due soli farmaci antiretrovirali (darunavir+raltegravir), estremamente potenti, ii) la durata dello studio, 96 settimane, che permetterà di osservare gli effetti a lungo termine dei due trattamenti; iii) l'*endpoint* primario dello studio, che include non solo la risposta virologica, ma anche alcuni parametri clinici; iv) l'inclusione, tra gli *endpoint* secondari, di parametri *patient-oriented* come la qualità della vita; v) l'inclusione di sottostudi mirati ad aspetti particolari, come i disturbi cognitivi, la farmacogenomica, la farmacoeconomia.
  - NEAT 002 *A randomised controlled trial of immediate versus deferred treatment of acute hepatitis C virus (HCV) infection in patients with HIV co-infection*. Lo studio NEAT 002 è stato disegnato per fornire una risposta a un quesito ancora non risolto, la terapia ottimale dell'epatite acuta da HCV in soggetti HIV+. Verranno valutati: l'efficacia di una terapia precoce dell'infezione acuta da HCV (*endpoint* primario), la composizione del regime terapeutico (interferon da solo o interferon + ribavirina), la durata del trattamento (24 *versus* 48 settimane). La risposta alla terapia sarà valutata in termini di *sustained virologic response*, cioè *clearance* persistente dell'HCV RNA. Saranno arruolati circa 400 pazienti provenienti da diversi Paesi europei; l'arruolamento richiederà circa due anni.
  - EARNEST *The Eastern and southern Africa Research Network for Evaluation of Second Line Therapy in HIV infection*. Il *trial* EARNEST ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con infezione da HIV

nei Paesi con risorse limitate. Verranno confrontati il regime che rappresenta lo *standard of care* (due NRTI + un inibitore della proteasi) con due regimi innovativi rappresentati dalla combinazione di un inibitore della proteasi + un inibitore dell'integrasi e da un inibitore della proteasi in monoterapia. Lo studio prevede l'arruolamento di 1.000 pazienti che falliscono la prima linea di terapia in quattro Paesi dell' Africa sub-sahariana (Uganda, Malawi, Zimbabwe e Sudafrica).

– Studi immuno-virologici

- Studi sulle forme episomali del virus HIV

*Valutazione del potenziale immunogenico.* Lo studio prevede la valutazione della capacità trascrizionale delle forme non integrate (episomali) di HIV e la potenziale immunogenicità delle proteine trascritte da queste forme. In particolare il progetto si basa sull'ipotesi che le forme episomali di HIV-1 sono in grado di esprimere proteine virali che hanno funzione biologica. Per valutare *in vivo* l'immunogenicità delle proteine prodotte dalle forme episomali verranno utilizzati vettori lentivirali nonintegranti basati su HIV-1 che producono forme episomali trascrizionalmente attive in assenza di provirus integrato. Il riconoscimento immunologico di cellule contenenti forme episomali ma non provirus integrato, e quindi incapaci di produrre nuova progenie virale, potrà avere importanti implicazioni per la patogenesi dell'HIV/AIDS e per lo sviluppo di un vaccino.

*Valutazione di efficacia di una terapia con inibitori dell'integrasi.* In seguito all'infezione da HIV il DNA retrotrascritto viene trasportato all'interno del nucleo della cellula infetta dove può essere integrato mediante l'utilizzo della integrasi o rimanere in forma episomale. Nelle prime settimane di terapia con inibitori dell'integrasi è stato osservato un aumento del numero delle forme episomali nelle cellule infette. Inoltre, da studi effettuati *in vitro*, sembra che a causa del mancato funzionamento del processo di integrazione le forme non-integrate circolari presentino una proporzione di mutazioni superiori a quelle che appaiono nell'infezione da HIV non trattata con farmaci anti-integrasi. Si ipotizza quindi che il trattamento farmacologico con inibitori dell'integrasi, interferendo con la proteina integrasi, aumenti la proporzione di mutazioni osservate nei circoli e tale aumento possa essere utilizzato come *marker* di funzionalità farmacologica in corso di terapia.

*Studio dell'immunità mucosale nell'infezione da HIV.* L'immunoattivazione cronica indotta da HIV gioca un ruolo chiave nella patogenesi dell'HIV/AIDS. Questo studio ha l'obiettivo di descrivere le modificazioni dei livelli di attivazione delle cellule T mucosali e sistemiche nei pazienti HIV positivi in una fase precedente l'inizio della terapia antiretrovirale e successivamente in corso di trattamento. Inoltre fornirà dati importanti circa: la presenza di correlazioni tra i livelli di immunoattivazione sistemiche e mucosali; l'entità della deplezione linfocitaria delle cellule T CD4+ a livello mucosale; il ruolo dell'IL-17 prodotta dalle cellule T CD4+ attraverso un'analisi longitudinale dei livelli di IL-17 prodotti dalle cellule T CD4+ nel sangue periferico e nella mucosa intestinale dei soggetti HIV+ in fase pre e post-terapia (3-6 mesi); la potenziale correlazione tra IL-17 prodotta dalle cellule T CD4+ e i principali markers di progressione della malattia da HIV, inclusa la risposta immunologica alla terapia antiretrovirale.

*Patient-reported-outcome.* I *patient reported outcome* (PRO), o esiti riferiti dal paziente, permettono di descrivere, misurare e valutare lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute, fornendo una maggiore attendibilità alla valutazione complessiva dello stato di

benessere. Si è recentemente costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, denominato “PROmote” (*Patient-Reported Outcomes MOving Toward Evidence*), formato da diverse figure professionali esperte in PRO nei diversi settori della sanità e coordinato da personale del Reparto. Il gruppo ha i seguenti obiettivi: i) fare formazione in materia di PRO; ii) promuovere un impiego appropriato di strumenti per la rilevazione dei PRO, sia nei *trial* clinici che nella pratica clinica; iii) promuovere ricerche sui PRO in ambito di studi nazionali e internazionali. Attualmente il personale del Reparto è coinvolto in due studi principali: lo studio NIA e lo studio NEAT 001 (menzionati precedentemente) nei quali sono previsti: i) misura dei cambiamenti della qualità della vita mediante somministrazione di questionari generici e specifici per la popolazione HIV+; ii) misura dell’associazione tra i cambiamenti osservati nella qualità della vita e altre variabili cliniche potenzialmente correlate ad essa iii) misura dell’associazione tra i cambiamenti osservati nella qualità della vita e i dati di efficacia (risposta immunologica e virologica) e sicurezza (eventi avversi).

– Farmacoeconomia

Le valutazioni farmacoeconomiche costituiscono un fondamentale ausilio per una adeguata programmazione sanitaria e l’importanza di queste valutazioni cresce con la disponibilità di terapie ad alto costo che determinano un incremento della spesa sanitaria. Nel Reparto vengono effettuate valutazioni farmacoeconomiche: i) nell’ambito dello studio NIA sui nuovi inibitori anti-HIV con l’obiettivo di stimare i costi diretti e i QALY (*quality-adjusted life-year*); e ii) nell’ambito dello studio LIPO (uno studio per la valutazione dell’efficacia di interventi chirurgici per la lipodistrofia) con l’obiettivo di stimare il rapporto incrementale Costo/Efficacia (ICER) che definisce il costo aggiuntivo per ottenere un incremento unitario di efficacia (in questo caso la riduzione del grado di lipodistrofia).

– Stesura di linee guida

I ricercatori del Reparto collaborano inoltre alla stesura di Linee Guida sia a livello nazionale per quanto riguarda il trattamento antiretrovirale in gravidanza sia a livello europeo partecipando alla stesura di Linee Guida rivolte a clinici e virologi per una corretta gestione delle resistenze ai farmaci anti-HIV.

• *Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali*

– Programma 2009-2011:

- Esecuzione del programma di controllo annuale concordato con l’AIFA.
- Esecuzione di controlli inviati dall’AIFA o autorità costituite su corpi estranei e difetti nei prodotti medicinali.
- Esecuzione di *Proficiency Testing Study*, *Centrally Authorised Products* e *Collaborative Trial* in ambito europeo coordinate dall’EDQM e annualmente proposti all’ISS per l’esecuzione dei relativi test.
- Elaborazione di pareri su Procedure Europee di Mutuo Riconoscimento, Variazioni e Procedure Decentrate e procedure nazionali.
- Elaborazione di pareri sull’accertamento dei requisiti dei prodotti di nuova istituzione (Comma C) per quanto riguarda la parte di Qualità prima dell’ammissione alla sperimentazione clinica.
- Collaborazione con il Reparto di Farmaci di origine chimica al gruppo di lavoro per monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto; tale Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti ha

avuto istituzione ufficiale nel 2007 e quindi sta ora attivamente operando su prodotti di sospetta contraffazione reperiti da segnalazioni o acquistati su Internet.

- Attività di ispezione per la verifica dell'applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione presso stabilimenti di produzione di sostanze farmacologicamente attive e medicinali in siti nazionali ed esteri, quest'ultima attività è svolta in collaborazione con organismi internazionali quali EDQM e WHO.
- Partecipazione di esperti a Gruppi di lavoro della Farmacopea Europea.
- Collaborazione alla valutazione di dossier farmaceutici nell'ambito del progetto di pre-qualificazione di farmaci della WHO.

## **DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE**

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 12 reparti, servizi e segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma soprattutto da istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'Istituzione, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e delle altre Autorità sanitarie nazionali e internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine* e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di >10 Centri di riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell'*European Center for Disease Control*) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro perlopiù in ambito ministeriale e di organismi di sanità pubblica internazionali. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

### **Piano triennale**

Nel triennio 2009-2011 saranno implementate tutte le attività di ricerca indicate nelle singole linee progettuali e nei Progetti Speciali, fermo restando la necessità di seguire l'evoluzione scientifica per modificare, se necessario, alcune di esse o chiuderle se sono stati raggiunti gli obiettivi o se non è possibile raggiungerli. Le attività di servizio si avvarranno dei risultati raggiunti con la ricerca ma saranno anche modulati sulle necessità e le richieste dal mondo della sanità pubblica. Il tutto in relazione alla capacità del Dipartimento di ottenere fondi per la ricerca e di mantenere nel suo interno positivi rapporti umani e di collaborazione scientifica.

## DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Al Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA), istituito nel dicembre 2007, afferiscono le competenze precedentemente ripartite tra il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari. Il Dipartimento articola le sue competenze in tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. Il Dipartimento ha come missione principale la tutela e la promozione della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla prevenzione delle patologie associate all'alimentazione e alla promozione della salute e del benessere animale, per ciò che attiene a tutte le problematiche attinenti alla sanità pubblica veterinaria.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

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

Al Dipartimento SPVSA fanno capo i seguenti laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i molluschi;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli idrocarburi policiclici aromatici;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo;
- Centro di Collaborazione *Food and Agriculture Organization (FAO)-WHO* sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la partecipazione al Consorzio di laboratori nazionali di riferimento a supporto del CRL-FA in accordo con il Regolamento 378/2005;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.

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

- Punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) e Italia;
- Punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point* nazionale) per il progetto WHO/EC (*European Commission*) di monitoraggio del ruolo della nutrizione e dell'attività fisica nel prevenire l'obesità nella Comunità Europea;
- Valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- Analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);
- Coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate.

Il Dipartimento produce, analizza, raccoglie e divulga dati scientifici nei settori di competenza al fine di contribuire ad assicurare un elevato livello di sicurezza degli alimenti, in accordo con le raccomandazioni del Libro Bianco per la sicurezza alimentare della Commissione Europea (2000). A tal fine promuove il contenimento dei rischi (biologici, tossicologici e/o nutrizionali) e il potenziamento dello stato di salute in ambito alimentare, collaborando con gli enti e le organizzazioni che operano nel settore della sanità alimentare e animale, in primo luogo con l'EFSA.

L'attività istituzionale del Dipartimento comprende l'assistenza tecnico-scientifica nella elaborazione e applicazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti e il supporto scientifico per la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti internazionali (WHO, FAO, *Codex Alimentarius*, OCSE), con la Commissione Europea e con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

Fra i vari temi, particolare rilevanza assumono la sorveglianza e il controllo delle zoonosi, la farmaco-vigilanza dei medicinali veterinari, la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti esposti a pericoli di natura biologica e chimica (in particolare a contaminanti ambientali, da processo o da trattamento), i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e stato di salute dell'uomo.

Per il raggiungimento delle finalità prefissate vengono promossi lo sviluppo e l'ottimizzazione di metodi analitici innovativi e/o alternativi.

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

Le attività istituzionali sono principalmente indirizzate a verificare la sicurezza e l'idoneità delle attività di interesse per la sanità pubblica veterinaria, la sicurezza, la qualità e conformità dei prodotti alimentari ai requisiti igienico-sanitari, nutrizionali, di composizione e il supporto tecnico-scientifico a tutte le attività di prevenzione e promozione della salute afferenti all'alimentazione.

In tale ambito il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- Rappresenta la struttura portante del punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra EFSA e Italia.
- Formula pareri tecnico-scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità pubblica veterinaria per la Commissione Europea, gli organi del Servizio Sanitario Nazionale e altre amministrazioni pubbliche e fornisce assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali.

- Realizza e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza mirati a supportare, se necessario, i pareri, collaborando anche alle attività tese a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione.
- Promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio.
- Promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS.
- Attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi.
- Partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti.
- Opera quale *Community Reference Laboratory* (Laboratorio Europeo di Riferimento) per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti (*E. coli* O:157, antibiotici, metalli pesanti, micotossine) (Dir. CEE 86/469 del 16/09/1986; DL.vo 04/08/1999 n. 336).
- Opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, il latte e gli idrocarburi policiclici aromatici, come Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo e come Centro di Collaborazione FAO-WHO sulla Sanità Pubblica Veterinaria.
- Esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, analisi su richiesta della magistratura e di altri enti pubblici.
- Esegue ispezioni presso gli allevamenti presso le aziende alimentari per il rilascio della autorizzazione a produrre alimenti dietetici e per l'infanzia; presso laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici.
- Realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici.
- Partecipa alle attività dell'EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario.
- Partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti.
- Effettua il controllo di qualità del vaccino per il carbonchio ematico degli animali e dei prodotti diagnostici utilizzati per la profilassi della tubercolosi bovina.
- Svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2, lettera i).

## Piano triennale

Il Dipartimento SPVSA è una struttura multidisciplinare, attualmente articolata in quindici Reparti, la cui attività è articolata su tre grandi aree tematiche:

- Sanità pubblica veterinaria
- Sicurezza e qualità degli alimenti
- Nutrizione e stili di vita, incluse le patologie nutrizionali.

Su queste tematiche il Dipartimento svolgerà attività di ricerca, consulenza, ispezione, controllo e formazione con un approccio integrato e multidisciplinare. La programmazione delle attività terrà conto delle priorità indicate dal Piano Sanitario Nazionale, dall'EFSA e dalla Comunità Europea, mantenendo comunque una certa flessibilità indispensabile per convergere rapidamente su tematiche emergenti. Sarà promossa una politica di attrazione delle risorse sia attraverso la partecipazione a progetti di ricerca nazionali e internazionali sia nel contesto delle attività di referenza, controllo, sorveglianza e formazione.

- **Attività di ricerca**

Il Dipartimento svolgerà attività di ricerca sui seguenti temi:

- Sanità pubblica veterinaria zoonosi

Nel campo delle zoonosi, gli agenti considerati dai programmi comprenderanno: virus emergenti a trasmissione zoonotica e/o alimentare, quali virus influenzali, rotavirus, norovirus, virus dell'epatite E, virus trasmessi da vettori; infezioni batteriche quali brucellosi, salmonellosi, tubercolosi bovina, carbonchio, campilobatteriosi, febbre Q e infezioni da *E. coli* produttori di verocitotossina (VTEC); le malattie da prioni degli animali, con particolare riferimento alle implicazioni sulla salute pubblica. Gli approcci di laboratorio includeranno: lo studio del rapporto patogeno/ospite, con particolare riferimento ai caratteri di virulenza del primo e alla risposta immunitaria del secondo, al fine di sviluppare strumenti diagnostici di maggiore efficacia e valutare la potenzialità di presidi immunizzanti innovativi; lo sviluppo e l'armonizzazione a livello nazionale e internazionale di protocolli diagnostici di laboratorio; studi di sorveglianza integrata medico-veterinaria e creazione di database epidemiologico-molecolari. Gli approcci epidemiologici includeranno: la raccolta di dati prodotti dai sistemi di sorveglianza sviluppando metodi per valutare l'impatto delle malattie e delle misure di intervento proposte e attuate; lo sviluppo di modelli matematici per lo studio della diffusione di agenti infettivi nelle popolazioni animali.

- Sicurezza e qualità degli alimenti

I programmi saranno incentrati sulla valutazione del rischio in sicurezza alimentare.

Per quanto riguarda il rischio microbiologico, verranno elaborati e validati metodi rapidi per la ricerca dei principali germi patogeni, utilizzando tecniche di biologia molecolare, immunosensori e nanotecnologie, conducendo anche studi sulla prevalenza di alcuni agenti (virus enterici HAV e NoV) in determinate tipologie di alimento.

La valutazione del rischio chimico-tossicologico sarà condotta su gruppi di composti prioritari quali gli interferenti endocrini, gli elementi in traccia (ET) e le micotossine. Gli approcci comprenderanno: lo sviluppo di *biomarker* per la valutazione del rischio di interferenti endocrini, contaminanti quali xenobiotici, residui e additivi; lo sviluppo di modelli di studio per contaminanti alimentari ad azione endocrino-metabolica; lo studio dell'assunzione di ET attraverso la dieta e valutazione degli effetti sulla salute. La valutazione del rischio verrà sviluppata prendendo in esame metodologie avanzate di valutazione statistica, gruppi di popolazione a rischio e studio di biomarcatori di esposizione e di suscettibilità che, a seconda della tipologia, forniscono indicazioni sia sull'esposizione che sulla interrelazione con le patologie connesse.

Per quanto riguarda la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari in relazione alla presenza di residui potenzialmente dannosi per la salute umana, saranno sviluppati e standardizzati sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci veterinari ad azione antibatterica e di contaminanti chimici ambientali e da processo nei prodotti alimentari di origine animale e vegetale, stimando l'esposizione al rischio conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Sarà inoltre sviluppata

un'area tecnologica, per valutare il potenziale applicativo degli ultrasuoni a bassa frequenza per la sicurezza alimentare; saranno inoltre effettuati studi sulla presenza di sostanze farmacologicamente attive nelle filiere mangimistiche con particolare attenzione ai fenomeni di contaminazione crociata.

- Nutrizione e stili di vita, incluse le patologie nutrizionali

Le attività di ricerca riguarderanno:

- Lo studio degli effetti cronici della nutrizione (es. restrizione calorica e proteica, diete vegetariane, meccanismi di azione biomolecolari di composti polifenolici) nell'insorgenza e nella prevenzione delle più comuni malattie croniche associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nel modulare i processi di invecchiamento primario.
- La valutazione dell'attività protettiva di alcuni peptidi ottenuti dal frumento duro, verso patologie autoimmuni quali la malattia celiaca.
- L'effetto di alcuni acidi grassi della dieta sulla modulazione e prevenzione di patologie demielinizzanti.
- Studi sul significato della presenza di iodio negli alimenti nell'ambito del programma di iodiofilassi.
- Studio delle proprietà antagonizzanti germi patogeni di colture lattiche e loro metaboliti.

- **Attività di referenza e controllo**

Nel Dipartimento continueranno ad operare laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

A livello internazionale, il *Community Reference Laboratory for Escherichia coli*, su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, e il WHO-FAO *Collaborating Centre on Veterinary Public Health*. A livello nazionale, i seguenti Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR), istituiti dal Ministero della Salute sia in applicazione dell'art. 33 del Reg. CE 882/2004 che con specifici provvedimenti.

- il Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per *Escherichia coli*;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le contaminazioni virali dei molluschi;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli idrocarburi policiclici aromatici;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi;
- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine;
- il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo.

Questi Laboratori di Referenza sono caratterizzati da elevati standard di attività e qualità e da rapporti intensi e continui con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e con i laboratori periferici in termini di:

- trasferimento di metodi sviluppati e validati
- addestramento e fornitura di materiali di riferimento
- organizzazione di prove inter-laboratorio.

Il Dipartimento continuerà a svolgere attività di controllo secondo quanto previsto dal regolamento 882/2004 relativo ai controlli ufficiali intesi a verificare la conformità in materia di mangimi, alimenti e benessere animale.

Al fine di fornire risultati di laboratorio qualificati e riconosciuti in ambito nazionale e internazionale, nonché di ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004, il Dipartimento ha sviluppato un Sistema di Gestione della Qualità e applica una politica della qualità volta a garantire il miglioramento continuo delle prestazioni, l'imparzialità del servizio e la soddisfazione dei propri committenti. Dal 2006 è accreditato dal Sistema nazionale per l'accreditamento dei laboratori (SINAL) – ente italiano di accreditamento per i laboratori di prova – in conformità alla norma internazionale ISO/IEC 17025 (accreditamento n. 0665 e n. 0779).

- **Attività di consulenza**

Il Dipartimento continuerà a fornire consulenza tecnico-scientifica al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, al Consiglio Superiore della Sanità e a organismi internazionali come *Comité Consultatif pour la Quantité de Matière métrologie* (CCQM), EC, EFSA, EMEA, *International Organization for Standardization* (ISO), *Codex Alimentarius*, partecipando a commissioni, gruppi di lavoro e *panel* scientifici. In particolare, il Dipartimento continuerà a svolgere il ruolo di *National Focal Point* dell'EFSA.

- **Formazione**

L'attuazione dei requisiti del “Pacchetto igiene” evidenzia l'importanza della “formazione e motivazione degli operatori”. Il Dipartimento svilupperà quindi una strategia di formazione per l'SSN, volta anche alla creazione di una rete di punti di riferimento nelle diverse realtà locali, in grado di avviare iniziative di formazione “a cascata” e di collaborare ai programmi di ricerca e sorveglianza del Dipartimento stesso. Continuerà inoltre la collaborazione con il programma di formazione in metrologia in chimica (TrainMiC) organizzato dall'*Institute for Reference Materials and Measurements* del *Joint Research Centre* presso l'*European Commission* (EC JRC IRMM) al fine di sviluppare conoscenze armonizzate sugli aspetti metrologici rilevanti per l'applicazione dei requisiti tecnici della norma ISO/IEC 17025.

Il Dipartimento investirà inoltre nella formazione di giovani laureati, utilizzando lo strumento delle borse di studio ISS e delle convenzioni con le Università per il supporto a Dottorati di Ricerca da fruire presso il Dipartimento.

## DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

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

- *Ricerca e sperimentazione*
  - Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:
    - i) Diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica; ii) 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:
    - i) Uso della tecnologia e/o che si avvalgono di metodi di indagine propri delle discipline fisiche e ingegneristiche. ii) Fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.
- *Controllo, consulenza e formazione*
  - Coordinamento di Piani e Progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
  - Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
  - Uso appropriato della tecnologia: *technology assessment*, linee guida e vigilanza del mercato.
  - Certificazione CE dei dispositivi medici.
  - Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie e agli Enti Normatori Tecnici.
  - Consulenza alla Commissione Europea e ad altri Organismi Internazionali.
  - Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di e-learning.

### Piano triennale

Nel triennio 2009-2011 le attività di ricerca e controllo del Dipartimento TES saranno in buona parte la continuazione di quelle già in corso. In particolare le attività di ricerca si svolgeranno sugli argomenti e secondo le linee di sviluppo di seguito elencati.

Aumento della conoscenza dei meccanismi di base di azione delle radiazioni ionizzanti su tessuti biologici e delle loro implicazioni in radioprotezione e in radioterapia. Sarà usato un approccio multidisciplinare, integrando studi sperimentali e modellistici sugli effetti molecolari, cellulari e sovracellulari di tali radiazioni, con particolare riguardo a quelle densamente ionizzanti. Le ricerche si articoleranno su due progetti principali: effetti biologici di esposizioni a dosi basse e/o protratte alle radiazioni ionizzanti, che si inserisce in uno sforzo internazionale mirante a risolvere le incertezze sulla stima del rischio di cancerogenesi associato alle basse dosi; basi radiobiologiche dell'adroterapia, mirato ad approfondire le proprietà radiobiologiche

di particelle cariche (quali protoni e ioni carbonio) utili a valutare i potenziali vantaggi dei fasci terapeutici di tali particelle e ad ottimizzare i piani di trattamento.

Contributo alla realizzazione del sistema per Terapia Oncologica con Protoni denominato TOP-Implart, in collaborazione con ENEA e Istituti Fisioterapici Ospitalieri, IFO, e cofinanziato dalla Regione Lazio. In particolare si realizzerà il sistema di diagnostica di un fascio di protoni da acceleratore lineare e del sistema di controllo dell'intero apparato. L'alta conformazione ottenibile da un fascio di protoni, è massimamente valorizzata dalla possibilità di avere una scansione attiva 4-dimensionale: posizione trasversa del fascio, energia e intensità. L'acceleratore lineare impulsato, adeguatamente supportato da efficaci e affidabili sistemi di diagnostica e controllo risulta la soluzione ottimale per terapia tumorale altamente conformazionale. Il sistema di diagnostica sarà composto da camere a ionizzazione e dotato di elettronica di lettura multiportata con dinamica di almeno quattro ordini di grandezza e accuratezza relativa costante. Il sistema di controllo avrà cura di tutte le componenti attive dell'apparato di protonterapia; provvedendo, tra l'altro al controllo del rilascio del fascio al paziente sulla base delle informazioni online del sistema di diagnostica.

Sviluppo di tecniche di misura per il radon e il toron; studio delle variabilità del radon in edifici ad uso lavorativo e conseguenze su normativa; analisi della varianza della concentrazione di radon in diversi dataset italiani; validazione e utilizzo di un metodo per valutare il rateo di dose da radiazione gamma *indoor* da misure eseguite all'esterno di un edificio; studio del trasferimento del Cs-137 dalla dieta della madre al suo latte; creazione di un inventario della concentrazione di radionuclidi nei materiali da costruzione; studio dei radionuclidi naturali nelle fosforiti e nei fosfogessi; attività di prevenzione del Piano nazionale radon; raccolta, catalogazione e analisi della letteratura sugli effetti sanitari dell'uranio impoverito e avvio della realizzazione di un portale. Verranno conclusi gli studi epidemiologici su: tumore polmonare ed esposizione a radon e radiazione gamma in abitazioni del Lazio; leucemie infantili e radiazione gamma in Lazio, Campania e Piemonte. Inizierà uno studio europeo sulla prevenzione e rimedio del radon negli ambienti chiusi.

Sviluppo, caratterizzazione e applicazione di sistemi di dosimetria delle radiazioni ionizzanti per: misura di dose nei trattamenti di radioterapia altamente conformazionali, quali quelli del succitato sistema TOP-Implart, con sistemi a stato solido, tra i quali il diamante sintetico prodotto con tecnica di *Chemical Vapour Deposition*; interconfronti dosimetrici in fasci ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) tra i Centri nazionali di radioterapia; stima retrospettiva di dose in esposizioni a basse dosi e prolungate, in particolare con la dosimetria EPR; risposta alle emergenze radiologiche, in particolare con sistemi di dosimetria fisica e biofisica; identificazione di alimenti irradiati. Tutte queste attività saranno svolte nell'ambito di progetti nazionali e internazionali. Inoltre si svolgeranno studi basati sulla spettroscopia di Risonanza Paramagnetica Elettronica per l'analisi di sistemi biologici, tra cui interazione farmaco-membrana, metallo proteine e meccanismi di base dell'effetto *bystander*.

Nel campo della prevenzione e della protezione dalle radiazioni non ionizzanti, si proseguirà la valutazione delle esposizioni e dei connessi effetti biologici e rischi per la salute in relazione a campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione ottica non coerente (in particolare la radiazione ultravioletta) e coerente (radiazione laser). Interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici: Studi sperimentali, modelli teorici e aspetti normativi con particolare attenzione a nuove sorgenti elettromagnetiche (Wi-Fi e RFid) e dispositivi medici di supporto vitale. Studio della compatibilità e del rapporto rischio/beneficio di tecniche di *imaging* a risonanza magnetica su pazienti con dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, defibrillatore, neurostimolatore, impianti cocleari). Detta attività di ricerca e la notevole esperienza che da essa ne è già derivata hanno determinato anche un attivo coinvolgimento del Dipartimento in iniziative promosse da

organizzazioni internazionali: il progetto internazionale “Campi Elettromagnetici” della WHO, le attività della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP) e il Progetto Euroskin.

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. In particolare verrà condotta un’attività di modellistica e calcolo per lo studio del danno molecolare indotto da radiazioni ionizzanti su cellule e su tessuti e organi sani anche in relazione alle esposizioni mediche. Nel settore delle neuroscienze computazionali le attività andranno dalla descrizione teorica dell’attività nervosa a livello di popolazione alla emulazione in dispositivi microelettronici neuromorfi accoppiati con il tessuto nervoso. Infine, per l’attività modellistica e teorica di valutazione delle conseguenze sanitarie di rilasci di materiale radioattivo, verranno analizzate le problematiche connesse con l’utilizzo di reattori di nuova generazione. Verranno utilizzati i modelli e le tecniche di simulazione già messe a punto (modello RANA – *Radiological Assessment of Nuclear Accident*), al fine di valutare le conseguenze sanitarie di eventi incidentali in centrali nucleari di terza generazione, che dovrebbero essere costruite in Italia.

Studio dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della farmacoresistenza e dei processi di migrazione e invasione delle cellule tumorali allo scopo di individuare nuovi bersagli farmacologici utili per la messa a punto di strategie terapeutiche “intelligenti”. Inoltre, verranno effettuati studi sull’impiego delle nanoparticelle nelle terapie antitumorali. In particolare, verrà analizzata, *in vitro* e *in vivo*, l’efficacia terapeutica di liposomi cationici opportunamente formulati al fine del loro impiego quali *carrier* di agenti antitumorali e verranno studiati gli effetti citotossici di nanoparticelle metalliche e nanotubi per valutare il loro eventuale rischio sanitario. Verrà svolta attività di ricerca mirata alla comprensione del meccanismo di azione e dell’efficacia farmacologica di alcune sostanze naturali di origine vegetale e animale su modelli sperimentali *in vitro* e su modelli tumorali *in vivo*.

Studio dell’azione antimicrobica della lattoferrina e di altre sostanze naturali, seguendo approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare. In particolare sarà studiata l’attività anti-influenzale della lattoferrina di origine umana e bovina utilizzando differenti sottotipi di virus dell’Influenza A e diversi modelli cellulari. Verrà inoltre studiato l’effetto della lattoferrina e del *tea tree oil* sui determinanti di virulenza di ceppi di *P. aeruginosa* e *B. cenocepacia* isolati da pazienti con fibrosi cistica. Sarà inoltre analizzato l’effetto dell’esposizione a nanoparticelle sulla suscettibilità all’infezione da parte di virus responsabili di patologie oculari quali HSV-1 e adenovirus. Verrà analizzata la modulazione della risposta cellulare indotta da agenti infettivi al fine di comprendere meglio sia la patogenesi delle infezioni che i meccanismi coinvolti nella regolazione dell’apoptosi, della piroptosi, della necrosi e dell’autofagia.

Indagini sul ruolo delle principali caratteristiche fisico-chimiche (distribuzione dimensionale, forma, sviluppo di superficie, struttura cristallina e composizione chimica) nanoparticelle ingegnerizzate (NP) nell’induzione di citotossicità, stress ossidativo, rilascio di mediatori su colture cellulari *in vitro*. Si deve tenere conto che le NP possiedono caratteristiche fisico-chimiche che le rendono particolarmente interessanti per applicazioni industriali, ambientali e biomediche. Tuttavia la loro maggiore reattività può causare un’attività biologica che differisce dalle proprietà tossicologiche dei costituenti chimici dei materiali massivi o dalle particelle più grossolane.

Nell’ambito delle tecnologie per il sistema cardiovascolare si svolgeranno le seguenti attività: elaborazione di segnali cardiaci e correlazione fenotipo/genotipo; sviluppo di defibrillatore a forma d’onda arbitraria per studi di elettrofisiologia *in vitro* e su modello animale; sviluppo di una *Wireless Body Area Network* (WBAN) per applicazioni di tele

cardiologia (fibrillazione atriale, scompenso cardiaco); studio di sostituzioni protesiche e di ausilio alla cardiologia interventistica con tecniche di ingegneria tissutale; qualificazione dei parametri utilizzabili per la misura dell'effetto della turbolenza associata a impianto cardiovascolare e sviluppo di controlli clinici o domiciliari efficaci; fluidodinamica sperimentale e *in silico* per la valutazione dei DM cardiovascolari e per la validazione di procedure chirurgiche ricostruttive o terapie innovative con micropompe circolatorie; supporto della diagnostica Echo e RMN mediante modellistica biomeccanica e fluidodinamica.

Nel settore della biomeccanica del movimento si svolgeranno le seguenti attività: studi per la realizzazione di linee guida per l'ottimizzazione dei percorsi terapeutico-assistenziali (qualità delle prescrizioni ortesiche e protesiche); progetto e realizzazione di dispositivi medici (DM) indossabili per il monitoraggio di parametri fisiologici, e loro integrazione WAN per il monitoraggio domiciliare. Sviluppo di sistemi e metodi per la valutazione del danno motorio, della abilità motoria e per la riabilitazione.

Tecnologia per la sicurezza e modelli gestionali: messa a punto di linee guida, percorsi di validazione/certificazione e rapporti di *Health Technology Assessment* (HTA) nel caso di tecnologie sanitarie (ad es. per servizi innovativi di teleriabilitazione e servizi di teleassistenza); utilizzo della tecnologia RFID per la sicurezza di pazienti e operatori sanitari; definizione e sperimentazione di un modello per la gestione tecnica e la verifica di conformità delle strutture e della strumentazione ospedaliera utilizzata nel processo di trapianti.

Sviluppo di tecnologie hardware e software per ricerche di *system biology*, bioinformatica, *imaging* e per la simulazione della dinamica di reti e strutture in generale in questo ambito: caratterizzazione biomeccanica e morfometrica 3D (microCT) su materiali e dispositivi impiantabili. Studio dell'anatomia dell'endodonto, del sistema tessuto-impianto e del tessuto osseo in particolare; proprietà strutturali di proteine amiloidee e di altre proteine coinvolte in varie malattie neurodegenerative (soprattutto *imaging* di microscopia elettronica); caratterizzazione strutturale del sistema percezione-azione (*neuroimaging*); processi sottostanti la dinamica della formazione e della "resilienza" della Riserva Cognitiva.

Neurofisiologia della visione. Studio dell'accoppiamento neurovascolare mediante tecniche di elettrofisiologia della visione.

Come supporto a diverse attività di ricerca, si metteranno a punto metodi e modelli di analisi multivariata per dati e segnali biofisiologici.

Le attività istituzionali di controllo e valutazione proseguiranno nei principali settori già trattati nel precedente periodo di attività. Si possono distinguere in particolare:

- Attività ispettiva dei centri di trapianto di organi, a fini autorizzativi.
- Certificazione dei dispositivi medici (DM) di più elevata classe di criticità, quali gli impiantabili attivi e passivi.
- Attività di supporto e di consulenza in termini di pareri a tutti gli organi dell'SSN in relazione a:
  - vigilanza e controllo sui DM;
  - ricerca nature corpi estranei nei farmaci;
  - valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta);
  - valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni ionizzanti.
- Attività di supporto agli enti normatori sia nazionali che internazionali, con la partecipazione a commissioni e gruppi di lavoro.

## **CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS**

Nel corso del 2005 è stato costituito il “Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l’HIV/AIDS” (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed 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 questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l’Industria, il Centro vuole assicurare l’implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l’infezione da HIV e l’AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di sviluppo e con le Agenzie umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l’HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in cinque Reparti: i) Patogenesi dei retrovirus, ii) Interazione virus-ospite (core lab di immunologia), iii) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (core lab di virologia), iv) Sperimentazione clinica (core lab di sperimentazione) e, v) Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

### **Piano triennale**

Le attività del Centro nel prossimo triennio, a livello nazionale e internazionale sono di seguito descritte:

- *Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS (Finanziato con fondi del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali)*

Da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull’AIDS in Italia. Dal 2009 il Programma sarà coordinato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, mentre il Centro Nazionale AIDS ne manterrà la gestione finanziaria.

- *Sperimentazioni cliniche (finanziate con fondi del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, del Ministero degli Affari Esteri, dalla Comunità Europea [VI Programma Quadro] e dall’Agenzia Italiana del Farmaco)*

Nel triennio 2009-2011, verranno completati due studi osservazionali di follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche di Fase I (Preventivo [P-001] e Terapeutico [T-001]) con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV, al fine di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica contro la proteina

Tat. Nel corso del triennio è previsto il proseguimento dei due studi osservazionali iniziati nel corso del 2007 su soggetti HIV+ sia in trattamento con terapia antiretrovirale altamente efficace (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) (ISS OBS T-002), sia asintomatici (ISS OBS T-003), al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria contro la proteina Tat nell'infezione naturale da HIV.

Si prevede, inoltre, di completare la fase II di sperimentazione clinica del candidato vaccinale in Italia in individui HIV-positivi in trattamento con farmaci antiretrovirali. Nel prossimo triennio sarà anche intrapreso il programma di sperimentazioni cliniche del vaccino in Africa su un numero più ampio di soggetti.

Si procederà inoltre con l'ulteriore sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS di seconda generazione, costituiti da una combinazione di antigeni strutturali e regolatori. In questo contesto a breve sarà attivata in Italia una sperimentazione clinica preventiva di Fase I basata su un vaccino combinato Tat/Env in soggetti sani ad alto rischio di infezione.

Verrà conclusa l'analisi dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica multicentrica di Fase II volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità dell'HIV-PI Indinavir utilizzato in monoterapia nel trattamento di pazienti affetti da sarcoma di Kaposi Classico (CKS). Proseguirà, inoltre, la sperimentazione clinica monocentrica finanziata dall'AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci, volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità dell'HIV-PI (Indinavir) in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale nel CKS avanzato.

Infine, nell'ambito del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, continuerà il lavoro previsto nel progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, regressione, progressione e recidiva del Carcinoma pre-invasivo della cervice uterina (CIN).

– *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci*

Sulla base dei promettenti risultati ottenuti nei modelli preclinici (topo, scimmia), in collaborazione con enti pubblici e privati, saranno presentati sia a livello nazionale che internazionale, progetti miranti allo sviluppo e alla validazione dei nuovi sistemi di *delivery*. Nuove formulazioni del vaccino Tat coniugato a nano particelle saranno ulteriormente sviluppate per future applicazioni in studi clinici.

– *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) (finanziato dalla Comunità Europea)*

Il progetto si concluderà il 31 gennaio del 2010. L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in Fase I nell'uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici del Sudafrica e dello Swaziland tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici e attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri *trial* di Fase II/III in Sudafrica e in Swaziland con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Nel corso del 2009, pertanto, si procederà alla produzione GMP e all'approvazione per l'uso nell'uomo dei candidati selezionati. Verranno, inoltre, completati i *trial* clinici di Fase I. In particolare, il *trial* con la combinazione Tat/Env verrà condotto dal CNAIDS. Questo *trial* è stato descritto nella sezione precedente.

Nel precedente triennio è stata approvata dalla Comunità Europea un'estensione del progetto relativa alla collaborazione con il Sudafrica e lo Swaziland. Questa estensione (AVIP-TTC) permetterà al Centro di completare gli studi epidemiologici, virologici e immunologici e di incrementare l'attività di *capacity building* in siti del Sudafrica e dello Swaziland che ospiteranno *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS.

L'esperienza acquisita durante lo svolgimento del progetto AVIP ha permesso ai ricercatori del Centro di presentare il progetto europeo AVIPTEV, all'interno del VII Programma Quadro. Il progetto mira alla conduzione di *trial* terapeutici di Fase I in Sudafrica con un approccio vaccinale basato sulle proteine biologicamente attive Tat e deltaV2Env di HIV-1.

- Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (*MUVAPRED*) (*finanziato dalla Comunità Europea*)  
Il MUVAPRED è un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis. Il progetto è volto allo sviluppo di vaccini innovativi contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale. La parte sperimentale preclinica sul modello del primate non umano si è conclusa nel corso del precedente anno. Tuttavia il CNAIDS continuerà nel corso del 2009 con ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate, al fine di verificare *in vitro* e *in vivo* l'efficacia antivirale (immunoprofilassi/microbiciidi) di questi anticorpi.
- *EUROPRISE* (*finanziato dalla Comunità Europea*)  
Nel triennio continuerà il progetto EUROPRISE. L'obiettivo principale del progetto è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbiciidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il CNAIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 istituzioni di 22 Paesi diversi. Il CNAIDS continuerà le proprie attività in questo progetto partecipando alla standardizzazione di metodiche e alla preparazione di Procedure Operative Standard (*Standard Operating Procedures*, SOPs) (piattaforma dei modelli animali e standardizzazione di protocolli immunologici e virologici).
- European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (*EDCTP*)  
Il Centro parteciperà ai programmi del Partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici (*European and Developing Countries clinical Trials Partnership*, EDCTP) e presenterà progetti mirati alla preparazione di siti in Swaziland e Sudafrica per la successiva conduzione di *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS.
- Joint program ISS/Chiron for the development of a combined vaccine against HIV/AIDS  
Questo accordo industriale tra l'ISS e la Chiron (ora Novartis) prevede la sperimentazione di vaccini combinati nel modello dei primati non umani. Il programma è arrivato ad una sua conclusione nel 2008 e, nel corso del prossimo triennio, sarà rivalutato per un nuovo finanziamento.
- *Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH)*  
Il Centro è promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, nel quadro dell'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Nel triennio continueranno le attività previste nell'ambito di questo accordo.
- Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS (*finanziato dal Ministero degli Affari Esteri*)  
Il Programma, di durata triennale con possibilità di estensione a cinque anni, è stato recentemente avviato e prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. Esso si basa su tre componenti: i) sviluppo di competenze di *governance* nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del

programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS; ii) identificazione e sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, e conduzione di *trial* clinici terapeutici di Fase II con il vaccino Tat in Sudafrica; iii) sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP, somministrabili all'uomo.

- *Accordo scientifico con Karolinska Institute, Imperial College di Londra e Università di Ferrara per lo sviluppo di nuovi immunogeni basati sul complesso Tat/Env*

Nel 2009 il Centro implementerà gli accordi scientifici nazionali e internazionali per la caratterizzazione della struttura del complesso tra la proteina Tat ed Env di HIV, la produzione di Env naturali dotati di elevata affinità per Tat e per lo sviluppo di immunogeni di seconda generazione basati su Tat modificato e su complessi Tat/Env stabilizzati e/o ingegnerizzati.

Infine, nel prossimo triennio, il Centro continuerà nelle attività di supporto a Istituti italiani per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV, attività che svolge da anni attraverso il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

Nel corso del prossimo triennio continueranno gli accordi di convenzione con gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO)-S.Gallicano e saranno istituite convenzioni con Università ed enti di ricerca nazionali e internazionali, al fine di realizzare programmi e iniziative riguardanti la ricerca di base, clinica ed epidemiologica applicata all'infezione da HIV/AIDS e ad altre malattie sessualmente trasmesse.

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

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

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare le informazioni sanitarie disponibili potenziando la conoscenza epidemiologica.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali. È da menzionare in questo contesto l'accordo quadro che il CNESPS nel 2005 ha stilato con il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) la cui direzione operativa è presso la Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute. Inoltre il CNESPS nel 2006 ha anche sottoscritto un accordo quadro con le Regioni e Pubblica Amministrazione per collaborazione in ambito di prevenzione su temi di comune interesse.

È stato stipulato anche un accordo di collaborazione con la Sanità Militare per l'addestramento di personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare di recente costituzione e la conduzione di studi epidemiologici in collaborazione.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medicalmente Assistita (quest'ultima è stata organizzata nel 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

All'inizio del 2009 il Centro include la seguente numerosità di personale di ruolo a tempo indeterminato nelle proprie strutture:

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

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

Oltre alle attività previste da progetti pluriennali vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni *ad hoc* in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle Regioni che ne fanno richiesta.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare. Al personale di ruolo dei Servizi Sanitari Regionali (SSR), inoltre, è riservato l'accesso ad un programma di addestramento in epidemiologia applicata per la durata di due anni con conseguimento di un Master Universitario di II livello della Università di Tor Vergata in Roma. Nel 2007 è stato avviato un ulteriore corso di Master Universitario dell'Università Tor Vergata, dal titolo Sorveglianza e Management Sanitario.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, EMEA, *European Centre for disease prevention and control* – ECDC).

## Piano triennale

Il Centro è organizzato in nove Reparti tematici, l'Ufficio di Statistica, il Registro Nazionale per la Procreazione Medicalmente Assistita, una unità di formazione e comunicazione, la Direzione. All'inizio del 2009 il Centro annovera circa 170 unità di personale presente che svolge attività sia istituzionale che di ricerca scientifica. All'inizio del 2009 risultano presenti 138 progetti scientifici di cui la maggior parte sostenuti da finanziamenti da esterni. Molte attività vengono condotte da più Reparti in modo trasversale, incrementando la sinergia e la massa critica sui singoli argomenti. Recentemente molte attività del Centro si sono orientate a sostenere azioni di prevenzione di rilevanza nazionale, sia su commissione dell'ex Ministero della Salute sia su specifica richiesta delle Regioni e pubblica amministrazione. Citiamo ad esempio le attività di sorveglianza PASSI e dei fattori di rischio per le malattie cronicodegenerative. Le attività di sostegno al programma Guadagnare Salute. Tali settori si prefigurano come le direttrici principali dell'attività del prossimo triennio, in cui la sanità pubblica dovrà concentrarsi sulla prevenzione delle maggiori patologie per rendere sostenibile la tutela della salute degli Italiani.

Riportiamo qui di seguito i filoni principali sinteticamente presentati per singoli gruppi di lavoro:

– *Unità di Formazione e comunicazione*

Una peculiarità del CNESPS è di promuovere la cultura della salute pubblica nel Paese. Per i prossimi tre anni verrà mantenuta la strategia di offrire alle strutture del sistema sanitario nazionale un'offerta formativa che potrà essere di appoggio a diverse Regioni

nel quadro dell'implementazione del Piano Nazionale di Prevenzione e della messa a regime di diversi sistemi di sorveglianza, quali il PASSI per la popolazione 18-69 anni, e il PASSI d'argento per la popolazione di 65 anni in su. Alcune attività di formazione si focalizzeranno su singole Regioni, come il progetto di sostegno ai centri epidemiologici aziendali della Sardegna. In maniera particolare a sostegno della promozione della salute nel Paese, si svilupperà la comunicazione e la rete di comunicazioni a sostegno dell'iniziativa interministeriale di "Guadagnare salute". A favore della rete di operatori in salute pubblica, verranno sviluppati il Bollettino Epidemiologico Nazionale, giornale online dedicato alla diffusione delle iniziative in campo dell'epidemiologia applicata e EPICENTRO, portale italiano dell'epidemiologia, arrivato oramai a oltre 5.500 accessi giornalieri.

– *Centro operativo registro nazionale PMA*

Per gli anni 2008, 2009 e 2010 raccolta dati da tutti i centri di PMA che afferiscono al Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, relativi all'applicazione delle tecniche di PMA e ai nati in seguito all'utilizzo di tali tecniche e analisi degli stessi. Preparazione delle relative relazioni annuali al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Preparazione di uno spot da trasmettere su emittenti televisive RAI e MEDIASET sui temi della prevenzione della sterilità e dell'infertilità commissionato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Realizzazione dei seguenti progetti:

- Studio clinico sulla crioconservazione di ovociti e follow-up dei nati a seguito dell'applicazione di tali tecniche;
- Studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- Studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- Ricerca dell'esposizioni acute e croniche a sostanze d'abuso, fumo, alcol e agenti dopanti in una popolazione di coppie infertili;
- Studio sulla qualità dei gameti;
- Realizzazione del progetto mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva rivolto ai giovani in collaborazione con gli operatori dei Consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Sicilia e Liguria;
- Creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- Conservazione della fertilità in pazienti oncologici.

Attivazione dei seguenti progetti:

- Procedure innovative per l'identificazione di fattori eziopatogenetici di infertilità maschile;
- Valutazione di polimorfismi genetici correlati con la risposta alla stimolazione ovarica controllata;
- Valutazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi umana.

– *Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*

Le attività verteranno sulle seguenti aree di ricerca:

- studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (tra cui legionellosi, malattie batteriche invasive, tossinfezioni alimentari, morbillo, rosolia congenita, West Nile virus, Chikungunya e dengue);

- studi epidemiologici e network sulle malattie prevenibili da vaccino e sulla sicurezza ed efficacia di campo dei vaccini (progetto europeo VENICE; rete italiana dei pediatri sentinella SPES; monitoraggio delle coperture vaccinali in Italia ICONA);
- valutazione della accettabilità della vaccinazione per l'HPV, delle conoscenze e attitudini verso la prevenzione del carcinoma della cervice, delle strategie vaccinali per l'HPV a livello nazionale ed europeo, e descrizione della prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV in Italia;
- studi epidemiologici sulla mortalità e ospedalizzazione da sindrome influenzale e sulla copertura, accettabilità ed efficacia della vaccinazione antiinfluenzale in gruppi a rischio (operatori sanitari e anziani);
- modelli matematici per la descrizione della diffusione delle malattie infettive e per la valutazione dell'impatto di interventi di prevenzione (pandemia influenzale, influenza stagionale e Chikungunya);
- sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Progetti Simiweb e Micronet) e l'antibiotico-resistenza (Progetto AR-ISS), ivi inclusa la formazione a sostegno della sorveglianza attraverso reti informative avanzate;
- epidemiologia e controllo delle malattie infettive nell'area del Mediterraneo (Progetto europeo EpiSouth);
- epidemiologia dell'infezione HIV in Uganda e profilo epidemiologico della popolazione;
- sperimentazione di modelli per la realizzazione di una rete d'informazione rapida per le allerte legate alle malattie infettive e i focolai epidemici.

Si contribuirà al Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, valutandone gli indicatori di processo e risultato, ivi compresa la stesura del nuovo Piano. Verranno inoltre proseguite le attività nazionali e internazionali di sorveglianza, le indagini di campo di eventi epidemici in collaborazione con le autorità locali e regionali e i contributi tecnico-scientifici forniti alla redazione del sito Epicentro, al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, alle autorità sanitarie locali e regionali e alle agenzie europee e delle Nazioni Unite.

– *Reparto Farmacoepidemiologia*

Verranno mantenute tutte le attività sulla farmaco-utilizzazione con la pubblicazione dei rapporti periodici dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) e delle Regioni Umbria e Lazio. Le reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi proseguiranno le loro attività nel triennio con particolare riguardo alla sorveglianza sulle reazioni avverse da erbe medicinali e quelle relative all'uso dei farmaci nei bambini. Sarà portato a termine lo studio sperimentale AdCare (Malattia di Alzheimer e antipsicotici: una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata, a lungo termine). Le attività relative al progetto IGEA prevedono nel triennio la definizione di percorsi assistenziali regionali per le persone con diabete e la realizzazione di un percorso di formazione per l'educazione terapeutica. Nell'ambito delle malattie del sistema nervoso centrale verranno condotte le seguenti attività: valutazione dei percorsi assistenziali nel governo clinico delle demenze, la sperimentazione clinica intesa a valutare l'efficacia e la sicurezza di una terapia con Litio Carbonato, associato a Riluzolo, per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (studio Elios).

– *Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

Verranno continuati gli studi sulla prevenzione dell'epatite virale acuta e sull'epidemiologia clinica delle malattie del fegato. A tal fine si lavorerà al miglioramento del flusso informativo riguardante l'epatite acuta (SEIEVA), verranno

condotti studi di popolazione sulle epatopatie e studi di coorte di epatopazienti. Verranno avviati studi clinici per la messa a punto di un vaccino contro l'epatite C.

Saranno compiuti studi di popolazione riguardanti i rischi di condizioni degenerative connesse a malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, malattie di fegato e autoimmunità.

Continuerà l'attività relativa all'elaborazione di linee guida per la pratica clinica nell'ambito della convenzione Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) e nell'ambito della convenzione stipulata con la Società Italiana di Pediatria. Proseguirà inoltre l'attività di organizzazione e celebrazione di *consensus conference* con elaborazione dei relativi documenti. Continuerà la partecipazione come partner al progetto europeo *Coordination on Cancer Clinical Practice Guidelines* (CocanCPG) che terminerà nel gennaio 2010. L'impegno del Reparto sarà inoltre concentrato sulla preparazione dei corsi di epidemiologia di base, avanzato, di due corsi dedicati alla medicina basata su prove di efficacia (*Evidence Based Medicine*, EBM) (corso di epidemiologia clinica e linee guida e di valutatori della letteratura scientifica). Sempre nell'ambito della formazione il Reparto promuoverà il corso annuale di etica della ricerca riguardante studi clinici, di popolazione e genetici. Saranno inoltre effettuate indagini di etica empirica.

– *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*

- Sorveglianza delle malattie cardiovascolari

Attraverso il Registro nazionale di popolazione degli eventi cardio-cerebrovascolari verrà stimata per gli anni 2004-2005 l'occorrenza e la letalità a 28 giorni per uomini e donne di età 35-74 anni nelle diverse aree del Paese per gli anni e studiarne l'andamento data la disponibilità dello stesso sistema di sorveglianza per il 2003 e per il 1998-1999. L'esame diretto di un campione di popolazione nelle stesse aree permetterà la stima della prevalenza delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana [infarto del miocardio, ictus, *angina pectoris*, *claudicatio intermittens*, fibrillazione atriale, attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack*, TIA), ipertrofia ventricolare sinistra], nonché lo studio della loro variazione rispetto all'esame condotto con le stesse procedure e metodologie dieci anni prima (1998) e l'impatto delle stesse patologie negli immigrati. Sarà possibile quindi partecipare al Progetto *Monitoring the health Status of Migrants within Europe: Development of Cardiovascular and Diabetes Indicators* (MEHO-CVD Working Group) dell'UE coordinato dall'Università di Edimburgo.

- Valutazione del trend in discesa della mortalità cardio-cerebrovascolare e degli anni di vita guadagnati

Verrà valutato attraverso la stima della quota attribuita alle strategie di popolazione, alla strategia individuale e degli alto rischio, nonché agli interventi in fase acuta attraverso l'applicazione del modello IMPACT, già utilizzato da questo gruppo in collaborazione con l'Università di Liverpool.

- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

In collaborazione con l'Associazione Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) è in corso e proseguirà per tutto il 2010 l'esame diretto di un campione di popolazione (10.000 persone) di età 35-79 anni arruolato in modo casuale in un Comune per ciascuna Regione. Verranno misurati i fattori di rischio cardio-cerebrovascolare (pressione arteriosa, antropometria, assetto lipidico, glicemia, abitudini alimentari, attività fisica, abitudine ed esposizione al fumo, familiarità per evento precoce) e raccolti campioni biologici (siero, plasma *buffy coat*). Questa indagine permetterà di stimare la distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione italiana e di valutare la frequenza

delle condizioni a rischio (ipertensione, diabete dislipidemie, obesità) e valutare la loro variazione rispetto all'esame condotto con le stesse procedure e metodologie dieci anni prima (1998-2002). I dati saranno disponibili per Regioni e per macroaree sul sito web [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

- Valutazione del contenuto di sodio, potassio e iodio nella dieta degli italiani (MINISAL-GIRCSI)  
Sarà possibile ottenere informazioni sul consumo medio di sodio, di potassio e di iodio *pro capite* nella popolazione italiana su base regionale, per classi di età, nell'ambito dell'azione di intervento sul consumo di sale prevista dal programma GUADAGNARE SALUTE attraverso l'esame di un campione rappresentativo della popolazione italiana di età compresa tra i 35 e i 79 anni, con la misurazione di pressione arteriosa, indice di massa corporea, frequenza cardiaca, nonché la raccolta standardizzata delle urine delle 24 ore e la misurazione del contenuto di sodio, potassio e iodio. Tali indicatori verranno integrati con informazioni su attività fisica, abitudine al fumo, alimentazione e forniranno un'utile informazione per le azioni comunitarie di prevenzione nell'ambito delle malattie cardiocerebrovascolari.
- *Health Examination Survey*  
Oltre ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare in un campione di popolazione di età 35-74 anni, estratto in modo casuale dalla popolazione residente in un Comune di ciascuna Regione, verranno raccolti indicatori per la funzionalità respiratoria, la densità ossea, la valutazione della capacità cognitiva e la performance fisica (nelle persone di età 55-79 anni). Con questa indagine il Reparto partecipa al *tender European Health Examination Survey* (EHES) presentato alla DG SANCO con il coordinamento della Finlandia (SANCO/2008/C2/02) nell'ambito del quale è l'*associated partner* per l'indagine sul campo italiana e collaborerà con l'Ufficio di Statistica a cui è affidata la parte relativa agli aspetti etici, legali e confidenziali dei dati del gruppo europeo. Con la stessa indagine inoltre parteciperà alla *Joint Action* europea per la *European Health Examination Survey*.
- Valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare  
Verrà aggiornato attraverso: i) l'inclusione nel database del progetto CUORE (già inclusivo degli studi longitudinali italiani la cui linea base risale alla metà degli anni '80 e il cui follow-up è completo fino al 2002) della coorte dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare arruolata all'inizio del 2000; ii) il follow-up fino al dicembre 2004 di tutte le coorti per la mortalità totale e specifica per causa; iii) la validazione degli eventi sospetti cardio-cerebrovascolari nelle coorti longitudinali, iv) l'identificazione della funzione per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare della popolazione italiana; v) verrà stimato il ruolo di nuovi fattori di rischio (familiarità per evento precoce e obesità); vi) verranno aggiornate le carte del rischio già in uso nella pratica clinica, con l'inclusione di un nuovo quinquennio di età (69-74 anni). Con questo progetto il reparto parteciperà al MORGAM (*MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph*), studio collaborativo multicentrico che esplora le relazioni fra lo sviluppo di malattie cardio-cerebrovascolari e i fattori di rischio genetici e stima funzioni di rischio per cardiopatia coronarica e ictus per la popolazione europea.
- Piano di formazione  
Proseguiranno i corsi agli MMG nell'ambito del piano di formazione nazionale per la diffusione della valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto e degli stili di vita salutari; verrà redatto il manuale per la prevenzione delle recidive degli eventi coronarici e cerebrovascolari da distribuire durante i corsi di formazione attraverso le

- Regioni e le associazioni della medicina generale; verrà redatto il manuale di formazione degli operatori delle *stroke unit*.
- Banca di campioni biologici  
Verrà mantenuta la banca di campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat* ed emazie impacchettate, urine) per la conduzione di studi caso-controllo innestati nelle coorti longitudinali dei seguenti progetti: CUORE, GENOMAEUTWIN, IPREA, Registro delle demenze.
  - Valutazione di outcome  
Verranno portate avanti le attività previste nel programma “PROGRESSI”: produzione di 20 indicatori di esito, per struttura e per ASL di residenza, relativamente ai ricoveri ospedalieri nazionali 2004-2008; conduzione di quattro nuove sperimentazioni di integrazione di fonti di informazioni cliniche e amministrative riguardanti il diabete, il Registro MCV, il sistema delle emergenze e i Registri RENCAM; studio per la valutazione della validità estrinseca degli indicatori di esito; sperimentazione di nuovi programmi di formazione sul tema “valutazione esiti”, specifici per la tipologia dei destinatari. Verranno ultimate le attività relative ai quattro studi clinici di valutazione degli esiti OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome, BYPASS. Sarà implementata la raccolta attiva di variabili cliniche presso i centri di cardiocirurgia e di cardiologia interventistica per uno studio di fattibilità sulla valutazione comparativa degli esiti di impianto di valvole cardiache.
- *Reperto Salute della donna e dell’età evolutiva*  
L’attività di ricerca si orienterà su tre filoni principali quali: sistemi di sorveglianza (interruzione volontaria di gravidanza – IVG, mortalità materna, obesità infantile, ecc.), indagini campionarie (su argomenti specifici relativi alla salute della donna e dell’età evolutiva) e messa a punto e sperimentazione sul campo di modelli prototipali di attività (corsi di accompagnamento alla nascita e incontri in puerperio, promozione dell’allattamento al seno e della sana alimentazione, ecc.).  
Particolare interesse verrà rivolto, anche attraverso l’uso di metodi qualitativi, alle popolazioni a maggior rischio di esiti negativi: donne con titolo di studio basso, immigrate, ecc. Tra le attività già programmate sono: indagine campionaria sul percorso nascita tra le donne immigrate, studio sulla percezione del dolore in travaglio e parto, studio su alimentazione, attività fisica, alcol e fumo nei ragazzi delle scuole secondarie, studio sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l’obesità nei bambini, indagine CAP sulla prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice, studio di prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni, promozione dell’uso appropriato della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) in menopausa. Infine si partecipa alla stesura di linee guida (gravidanza fisiologica, taglio cesareo, TOS, ecc.) nell’ambito dell’SNLG/ ISS, a commissioni di esperti nazionali nel settore e a studi internazionali (*The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union*, *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*, ecc.).
- *Reperto Salute della popolazione e suoi determinanti*  
I settori principali oggetto delle attività di ricerca su alcol, invecchiamento, deficit cognitivo e malattia di Alzheimer, indicatori di salute, e determinanti ambientali saranno oggetto di applicazione integrata delle competenze inerenti l’epidemiologia, la prevenzione, la promozione della salute, il monitoraggio, la valutazione, il controllo, la formazione, la comunicazione, e la consulenza finalizzate al controllo e al mantenimento dello stato di buona salute e alla riduzione del carico di malattia, disabilità e di mortalità

evitabile derivante dall'adozione di stili di vita incongrui. È prevedibile, sulla base dei progetti nazionali, europei e internazionali già finanziati e delle nomine da parte di organismi competenti che le principali attività vengano articolate come segue:

- Alcol  
Osservatorio Nazionale Alcol CNESPS, Centro WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute attivi anche nella Consulta Nazionale Alcol e nella Consulta Nazionale Dipendenze svolgeranno attività di elaborazione e realizzazione di programmi e progetti di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alle programmazioni e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale con particolare riferimento all'identificazione precoce dell'abuso alcolico e alle tecniche di intervento breve (AUDIT, PHEPA). Proseguirà lo svolgimento delle campagne nazionali di contrasto all'abuso su mandato del Ministero.
  - Invecchiamento  
Studi, progetti e ricerche principalmente basati sulle esperienze ILSA e IPREA sull'epidemiologia dell'invecchiamento, sull'epidemiologia del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer con partecipazione alle programmazioni europee relative a *neurodegenerative disorders* e *Alzheimer disease*. Ricerche sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale.
  - Indicatori di salute  
Individuazione e valutazione di indicatori di salute finalizzata ai sistemi di monitoraggio e all'individuazione delle modalità di attuazione di indagini e di azioni relative alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.
  - Determinanti ambientali  
Effetti sulla salute umana degli antiparassitari e di consulenza al Servizio Sanitario Nazionale su determinanti ambientali di salute umana tra cui attività connesse al sistema di sorveglianza dei Centri Antiveleno.
- *Reperto Epidemiologia genetica*  
Verranno portate a termine le attività del progetto GEHA (VI Programma quadro) sui determinanti genetici dell'invecchiamento in buono stato di salute e quelle dei tre studi finanziati nell'ambito dell'accordo USA-ISS sulle Malattie Rare (SLA, acido folico e gravidanze gemellari, fattori di rischio per disturbi neuropsichici minori in bambini con ipotiroidismo congenito).  
Continuerà la collaborazione con i network clinici di malattie autoimmuni (celiachia, *Lupus Eritematosus*, sindrome di Sjogren, malattia di Crohn, diabete di tipo 1) per stimare l'ereditabilità delle varie patologie e, eventualmente, la loro correlazione genetica.  
Rimarrà attivo l'impegno nel settore della genetica della salute neonatale e infantile (nascite pretermine, ipotiroidismo congenito, asma e allergie). Dopo la fase pilota di uno studio multicentrico su una coorte di gemelli arruolati alla nascita, verranno definite e implementate le procedure di follow-up e l'analisi dei dati.  
Continuerà la collaborazione con il Registro nazionale ipotiroidismo congenito e con l'Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi (OSNAMI).  
Nell'ambito della salute mentale e della genetica comportamentale, verranno avviati nuovi studi su Alessitimia e ipomania, e su tratti di tipo schizofrenico e autistico. Inoltre, un nuovo progetto riguarderà i correlati biologici del benessere psicologico. Nell'ambito

di un progetto ordinario del Ministero della Salute, verrà portata a termine la raccolta di campioni di saliva di pazienti con diagnosi precoce di depressione.

Continuerà l'attività relativa alla implementazione e istituzionalizzazione della Banca biologica del Registro Gemelli e quella relativa agli aspetti di privacy e di etica della ricerca scientifica in particolare per quanto riguarda l'impatto della donazione, dell'uso dei campioni biologici e della comunicazione dei risultati degli studi.

– *Reparto Epidemiologia dei tumori*

Continueranno gli studi sulla sopravvivenza per tumore in Italia (ITACARE) e in Europa (EUROCARE-5) e si avvieranno paralleli studi sulla prevalenza dei pazienti di tumore. Proseguirà l'attività del progetto Europeo RARECARE sulla definizione dei tumori rari. Si proseguirà l'attività di coordinamento del Progetto Alleanza Contro il Cancro su "La rete nazionale dei registri tumori: indicatori e controllo del cancro in Italia" (ACC-RETE), con lo sviluppo di una banca dati centralizzata e l'aggiornamento delle stime di incidenza, prevalenza e mortalità per tumore in Italia. Proseguirà la collaborazione con il *National Cancer Institute* (NCI-NIH) con studi metodologici e descrittivi sulla prevalenza dei tumori negli USA. Si concluderà il progetto SIGNUM, sulla misura di uranio impoverito e altri indicatori in campioni biologici di militari inviati in Iraq. Proseguiranno le attività relative al progetto di sorveglianza epidemiologica dei tumori tra i militari italiani inviati in missione in Bosnia e Kosovo con il supporto tecnico all'istituzione di un Registro tumori militare e con la realizzazione di studi retrospettivi di coorte. Proseguirà l'attività di ricerca epidemiologica sugli eventuali rischi cancerogeni associati all'uso del cellulare con il contributo italiano ad ulteriori pubblicazioni dello studio internazionale INTERPHONE. Proseguirà anche l'analisi di valutazione dell'esposizione a benzene in un campione di bambini italiani partecipanti allo studio SETIL (uno studio caso-controllo multicentrico sulla leucemia infantile).

– *Reparto Salute mentale*

Le attività riguarderanno: i) Programma nazionale di sorveglianza dei disturbi mentali gravi; ii) Progetto di ricerca sull'efficacia nella pratica di un programma di screening e gestione della depressione; iii) Programma per la produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale; iv) Programma di diffusione di un programma ad elevato standard metodologico per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale; v) Progetto di promozione della salute mentale basato su un manuale per studenti delle prime classi delle scuole superiori; vi) Progetto di ricerca per un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico; vii) Valutazione dell'uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia; viii) Valutazione comparativa delle strutture psichiatriche di ricovero per acuti; ix) Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza; x) Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia; xi) Studio delle relazioni tra personalità, stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino; xii) Studio degli aspetti psichiatrici, neuropsicologici e psicosociali di patologie fisiche.

– *Ufficio di Statistica*

L'Ufficio di Statistica ha maturato nel tempo una serie di competenze, aree di interesse e collaborazioni nazionali e internazionali su argomenti che verosimilmente sussisteranno anche nel triennio 2009-2011, che vengono di seguito riportati e nel cui ambito è verosimile si andranno ad inserire nuove linee di ricerca:

- Studi di mortalità a livello nazionale (Sorveglianza epidemiologica rapida nelle città capoluogo di Regione, Mortalità evitabile nelle ASL e collaborazione, come Unità Operativa di Prevenzione (UOP), al Progetto Strategico Salute e Ambiente, nonché ad altri studi di epidemiologia ambientale) e internazionale (nell'ambito del Progetto in cui siamo unico partner italiano EU MOMO – *Mortality Monitoring* – sia nel *Coordination Team* che con la responsabilità del *Work Package* “*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems in Europe*”);
- Studi a livello internazionale sulle indagini sullo Stato di salute delle popolazioni (HES – *Health Examination Survey*) come il *tender* europeo su “*Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey) in EU and EFTA Members*” in cui siamo unico partner italiano del *Pilot EHES Reference Center* e responsabili degli aspetti relativi alle norme e all'etica;
- Coordinamento e conduzione del Registro nazionale protesi d'anca;
- Progetti nazionali: Valorizzazione delle fonti informative e Studio dei ricoveri ospedalieri a livello di ASL, in cui coordiniamo più UO;
- Progetti nazionali di cui siamo UO: studi epidemiologici su tumori, malattie rare, SLA;
- Studi su: anziani fragili, fenomeno suicidario e altri aspetti della salute mentale, sepsi pediatrica in Terapia intensiva;
- Collaborazioni con attività coordinate dal CNESPS quali Progetto PASSI e attività di Epidemiologia clinica sui malati di Epatite C.

Proseguirà l'attività istituzionale, altrove descritta, svolta per l'intero ISS nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale, di coordinamento della produzione statistica ufficiale dell'ISS e di diffusione della cultura statistica, attraverso corsi di formazione, nonché di risposta (spesso in termini di ore) a quesiti estemporanei di sanità pubblica su dati sanitari correnti formulati da Governo e Parlamento.

## CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è stato recentemente istituito in applicazione dell'art. 5bis della legge 06/04/2007, n. 46. Successivamente, il DM 22/11/2007 ha stabilito i compiti e le attività previste per le varie amministrazioni coinvolte nella gestione del regolamento comunitario 1907/2006/CE (regolamento REACH), fra cui anche il CSC. In termini generali il CSC segue istituzionalmente gli aspetti tecnico-scientifici della regolamentazione comunitaria sui prodotti chimici. Il CSC sarà il punto focale dell'intera struttura nazionale, dovendosi occupare, nel dettaglio, delle seguenti attività strettamente legate all'implementazione del regolamento REACH:

- Partecipare alla formulazione di proposte di inserimento di sostanze nel Piano Comunitario di valutazione.
- Per le sostanze assegnate all'Italia per la valutazione, effettuare la valutazione dei pericoli per la salute umana, dei pericoli per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente. Collaborazione con l'APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale.
- Definire le informazioni supplementari da richiedere sulle sostanze in fase di valutazione.
- Istituire e gestire un sistema informatizzato per la gestione dei dati, e agire da interfaccia con l'Agenzia Europea.
- Scambiare con l'Agenzia Europea le informazioni sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale.
- Elaborare una bozza di parere per le richieste di deroga per ricerca e sviluppo.
- Proporre iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici.
- Individuare le sostanze candidate alla procedura di autorizzazione, di restrizioni e per una classificazione armonizzata. Per tali sostanze elaborazione del documento tecnico da trasmettere all'Agenzia.
- Partecipare con propri esperti ai Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea.
- Partecipare con propri esperti alle attività di informazione e formazione.
- Partecipare alle attività di *Help Desk* nazionale, in collaborazione con il Ministero dello Sviluppo Economico.

Vi è poi tutta una serie di attività correlate che il CSC continuerà a svolgere, in particolare:

- Gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo Sistema Mondiale Armonizzato per la Classificazione e l'Etichettatura delle Sostanze Chimiche (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*, GHS).
- Effettuare la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale.
- Partecipare alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione.
- Gestire le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.
- Gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche.
- Gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni.
- Gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti.
- Gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche.
- Gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni.
- Partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide.
- Partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie.
- Partecipare alle attività ispettive di Buona Pratica di Laboratorio (BPL).

- Coordinare l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.
- Partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.
- Gestire le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi.
- Partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi.
- Partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari.
- Svolgere le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi.
- Esprimere parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi.
- Esprimere parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) insetticidi, insettorepellenti e disinfettanti, e gestire, per gli aspetti di competenza dell'ISS, la fase di transizione da PMC a biocidi.
- Svolgere attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, ed anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari.
- Partecipare alle attività OECD sui biocidi.
- Partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006.
- Esprimere pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.
- Partecipare, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

## Piano triennale

Il CSC è stato istituito nel marzo 2008 per far fronte agli impegni tecnico-scientifici derivanti dall'attuazione del regolamento comunitario n. 1907/2006 (REACH), pur mantenendo una serie di altre competenze nel campo delle sostanze chimiche.

Nel triennio 2009-2011 il CSC intende innanzitutto consolidare la propria struttura, con l'acquisizione di un certo numero di unità di personale laureato con contratto a tempo determinato.

Per quanto riguarda le attività correlate all'applicazione del regolamento REACH i prossimi tre anni saranno cruciali, poiché si entrerà nel vivo dell'attività, con numerose importanti scadenze da considerare, e che condizioneranno pesantemente l'attività del CSC:

- Dovranno pervenire entro il 1/12/2010 le registrazioni per le sostanze ad alto volume di produzione (>1000 t/anno) e per quelle ad alto rischio potenziale per la salute umana e l'ambiente (C/M/R >1 t/anno e altamente tossiche per le specie acquatiche >100 t/anno). Si prevede quindi una intensa attività man mano che ci si avvicinerà alla scadenza, per sostenere le imprese in questo difficile compito, per collaborare con l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA) nella gestione dei dati e per l'avvio della fase di valutazione delle sostanze caratterizzate da una potenzialità di rischio più elevata;
- Il CSC dovrà mettere a punto un sistema integrato di gestione informatica dei dati, anche attraverso un collegamento con il database centrale dell'ECHA, e dovrà costituire un punto di riferimento nazionale sull'informazione legata alle sostanze chimiche. A tale scopo dovrà essere creato anche un sistema di scambio di informazioni con le Regioni;
- Il CSC sarà sempre più impegnato nell'attività di selezione delle sostanze prioritarie da sottoporre a valutazione secondo la procedura comunitaria. Successivamente, una volta che tali sostanze verranno assegnate all'Italia, il CSC svolgerà un ruolo primario nell'attività di valutazione del rischio;

- Il CSC avrà un ruolo primario anche per l'individuazione delle sostanze altamente preoccupanti (*Substances of Very High Concern*, SVHC) per le quali proporrà una procedura comunitaria di autorizzazione, oppure una procedura di restrizione;
- Il CSC dovrà anche intensificare la partecipazione di propri esperti alle sempre più numerose riunioni a livello comunitario, dalle riunioni delle Autorità Competenti presso la Commissione Europea a quelle tecniche presso l'ECHA (*Risk Assessment Committee*, *Member States Committee*, Forum per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza, coordinamento degli strumenti informatici, ecc.).

Anche per quanto riguarda le attività correlate all'applicazione del nuovo regolamento 1272/2008 sulla classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele i prossimi tre anni saranno cruciali, perché il periodo transitorio durante il quale resteranno applicabili sia i nuovi che i vecchi criteri di classificazione scadrà per le sostanze il 01/12/2010 e per le miscele il 01/06/2015. Il CSC sarà sempre più il punto di riferimento nazionale per la classificazione delle sostanze e delle miscele. Tale attività si inserisce pienamente nel quadro del programma di azione globale sui prodotti chimici poiché la classificazione delle sostanze è alla base di numerosi quadri normativi, soprattutto a livello comunitario (etichettatura, schede di sicurezza, rifiuti, industrie a rischio di incidente rilevante ecc.). Il CSC dovrà istituire un servizio di Help Desk soprattutto allo scopo di supportare le piccole e medie imprese nella delicata fase di passaggio dal vecchio al nuovo sistema. Si prevede anche una intensa attività di informazione e formazione, quest'ultima soprattutto per mettere in condizioni gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale di garantire sul territorio una efficace attività di vigilanza. A tale proposito il CSC organizzerà con cadenza annuale un Corso di formazione per ispettori.

Per quanto riguarda l'attività di implementazione della normativa europea sui prodotti biocidi (direttiva 98/8/CEE) il CSC è direttamente coinvolto nell'attività di valutazione delle sostanze attive notificate dall'industria e assegnate all'Italia. Sono state definite quattro liste prioritarie e al momento solo alcune sostanze della prima lista sono arrivate alla fase di discussione tecnica a livello comunitario. C'è ancora quindi molto lavoro da svolgere per completare le valutazioni di tutte le sostanze oggetto di esame, tenuto conto poi che una volta completato il *Competent Authority Report* (CAR) per ogni sostanza, si apre la fase di confronto con gli altri Stati membri. Si prevede quindi anche una intensa attività di partecipazione alle riunioni tecniche sull'argomento. Nel frattempo partirà la procedura di autorizzazione dei prodotti. Il CSC sarà chiamato a una stretta collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per la gestione della delicata fase di transizione dalla attuale procedura nazionale di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici a quella di autorizzazione dei biocidi.

Per quanto riguarda le banche dati gestite dal CSC si prevede nei prossimi tre anni un forte incremento di attività soprattutto per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi, tenuto conto anche della recente pubblicazione del DPR 06/02/2009 n. 21 che estende l'obbligo di dichiarazione anche ai detersivi, indipendentemente dal fatto che siano classificati o meno come pericolosi. Inoltre è in fase di completa revisione la struttura della banca dati in collaborazione con il SIDBAE, sia per garantire livelli di sicurezza sempre più elevati sui dati contenuti, sia per una migliore fruibilità dell'Archivio da parte degli utenti, in particolare i Centri Antiveneni che hanno ottenuto l'accesso online 24 ore su 24 alla banca dati.

Anche per quanto riguarda le altre banche dati gestite dal CSC (banca dati cancerogeni, banca dati sulle sostanze classificate, banca dati sensibilizzanti, banca dati bonifiche) si prevede un notevole incremento di attività finalizzata a un continuo aggiornamento dei dati contenuti. Alla base di tutte queste banche dati, molte delle quali accessibili al pubblico tramite il sito ISS, c'è sempre l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche, dal quale vengono selezionati i dati specifici che entrano a far parte delle banche dati tematiche sopra citate.

## CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante GU n. 157 del 7 luglio 2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- *Reparto Test genetici*  
Missione: Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- *Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici*  
Missione: Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Diseases*) anche attraverso strumenti bioinformatica.
- *Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione*  
Missione: Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare.
- *Reparto Farmaci orfani*  
Missione: Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- *Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare*  
Missione: promozione del processo di collaborazione europea ed internazionale sulle malattie rare.

## Piano triennale

La missione del CNMR è la ricerca, la consulenza e la documentazione finalizzate alla prevenzione, diagnosi, trattamento e sorveglianza delle malattie rare e farmaci orfani. Il Centro include diverse competenze tecnico-scientifiche (genetica, biologia molecolare, epidemiologia, sanità pubblica, psicologia, sociologia, ecc.) che hanno permesso di svolgere negli anni numerose attività con un approccio integrato e multidisciplinare; grazie a ciò il Centro ha potuto sviluppare una rete di collaborazioni nazionali e internazionali che hanno favorito il potenziamento delle sue attività, descritta di seguito.

### *Registro Nazionale Malattie Rare*

Il DM 279/2001 istituisce presso l'ISS il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi a favore dei soggetti colpiti da malattie rare e al fine di effettuare la sorveglianza epidemiologica.

Il Registro raccoglie informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e relativa distribuzione sul territorio nazionale) utili a definire le dimensioni del problema. Il Registro ha lo scopo, quindi, di definire la prevalenza/incidenza e l'andamento temporale e la distribuzione geografica delle malattie rare, contribuire a

identificare possibili fattori di rischio, sostenere la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le attività del Registro previste nel triennio 2009-2011 sono:

- Implementazione delle attività dell'RNMR:
  - avvio di una ricerca attiva, in collaborazione con il Tavolo interregionale e i Registri regionali per migliorare la copertura nel tempo e nello spazio nella raccolta dei dati relativi ai casi incidenti/prevalenti di malattie rare elencate nel DM 279/2001 e successive integrazioni;
  - realizzazione di workshop e corsi di formazione, finalizzati alla realizzazione e sviluppo dei Registri regionali delle malattie rare da svolgere sia nelle varie Regioni, sia presso l'ISS e indirizzati agli operatori sanitari individuati dalle Regioni come "referenti" per la raccolta dei dati epidemiologici e come "formatori" per altri operatori attivi localmente;
  - realizzazione di seminari e workshop per la discussione dei dati raccolti, da utilizzare come strumento per identificare bisogni e priorità ed elaborare progetti e studi *ad hoc* utili ad approfondire specifici aspetti emergenti nel contesto regionale e nazionale;
  - realizzazione di Registri di patologia selezionati su specifiche malattie (es. Sclerosi laterale amiotrofica) che, a scopo di sorveglianza e ricerca scientifica, raccoglieranno dati ulteriori rispetto al data set minimo concordati con le Regioni e relativi all'intero percorso del paziente, dall'identificazione di possibili fattori di rischio alla diagnosi e qualità della vita;
  - creazione di un Gruppo di lavoro con la partecipazione di riconosciuti esperti nazionali per studiare l'epidemiologia delle malattie rare e approfondire le specifiche problematiche connesse (es. epidemiologia dei piccoli numeri) utilizzando alcune malattie rare fra quelle contenute nell'Allegato 1 del DM 279/2001 che, monitorate in termini di incidenza, prevalenza, mortalità e morbilità attraverso le fonti correnti (SDO, CEDAP, registri regionali delle malformazioni congenite, registri di patologia, base di dati fornite dalle Associazioni dei Pazienti), possano fungere da "modello" per altre malattie rare;
  - monitoraggio delle attività assistenziali (con particolare riguardo al ritardo diagnostico e all'integrazione delle diverse fasi dell'assistenza);
  - definizione di studi *ad hoc* sull'impatto sociale ed economico sulle malattie rare.
- Codificare le malattie rare utilizzando i codici di codifica internazionale e avvalendosi di un Gruppo di lavoro che includa vari esperti. Tale gruppo di lavoro collaborerà a livello internazionale con il *Working Group "Coding of rare diseases"* della *Task Force Rare Diseases* (DG-Sanco della Commissione Europea) e della WHO.

#### *Comitato per la designazione dei prodotti medicinali orfani*

Il Centro Nazionale dal 2000 è il rappresentante nominato per l'Italia al COMP-EMEA. L'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA) esamina sin dal 2000, attraverso il suo Comitato per i medicinali orfani (COMP), le domande per la designazione di "orfano" di prodotti medicinali destinati a pazienti con malattie rare. Le domande sono inoltrate all'EMEA dagli sponsor (ricercatori, aziende, ecc.).

Oltre a partecipare al processo di designazione dei prodotti medicinali "orfani", il Centro Nazionale partecipa alle altre attività del COMP-EMEA e precisamente:

- sviluppo di *policy* per i prodotti medicinali orfani (es. *review* dei criteri per la designazione di prodotto medicinale "orfano"; sviluppo del Database degli esperti, ecc.);

- promozione della ricerca nel settore delle malattie rare e farmaci orfani (collaborazione con la Commissione EU: DG-Research e SANCO, con le Agenzie nazionali che finanziano la ricerca e con le azioni sovra-nazionali quali ad es. E-RARE);
- partecipazione alla cooperazione internazionale: collaborazione con WHO; con FDA e Agenzie regolatorie di altri Paesi interessati a sviluppare *policy* comuni con il COMP-EMEA;
- organizzazione di specifici meeting sui farmaci orfani: es. è previsto il 3-4 maggio 2010 il meeting per la celebrazione dei dieci anni di lavoro del COMP.

#### *Registro Nazionale Farmaci Orfani*

Un farmaco orfano è quel prodotto che potenzialmente è utile per trattare una malattia rara, ma non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo.

Si definisce, quindi, “farmaco orfano” perché manca l’interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire su un farmaco destinato a pochi pazienti nonostante il farmaco risponda ad un bisogno di salute pubblica.

I farmaci orfani hanno costi elevati e sono farmaci che spesso ricevono l’autorizzazione alla messa in commercio in circostanze eccezionali (*under exceptional circumstances*) a causa delle limitate informazioni disponibili su efficacia e sicurezza.

Il Centro Nazionale ha attivato, su richiesta dell’AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell’Agenzia europea dei prodotti medicinali (EMEA) e rimborsati dall’SSN.

Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i *trial* clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare *end point* clinici di efficacia. Inoltre, il Registro mira a monitorare l’appropriatezza d’uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.

#### *Prevenzione primaria di alcune malattie rare (es. alcuni difetti congeniti del tubo neurale)*

La possibilità di ridurre significativamente l’incidenza di difetti congeniti e, principalmente dei difetti del tubo neurale (es. spina bifida), mediante un’adeguata assunzione periconcezionale di acido folico, una vitamina del gruppo B, rappresenta a tutt’oggi uno dei principali esempi di prevenzione primaria nel campo delle malattie rare.

Nel 2004 è stato istituito il “Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti”, coordinato dal CNMR. L’obiettivo principale del Network è di promuovere azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo periconcezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria per l’anencefalia, la spina bifida e altre malformazioni sensibili all’acido folico.

In questo contesto, il CNMR è membro ufficiale del Gruppo di lavoro ESCO, istituito nel 2005 dall’Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA).

Il Gruppo di lavoro ha i seguenti obiettivi: effettuare studi sulla situazione delle malformazioni congenite nei vari Paesi membri dell’EU; effettuare *review* aggiornate delle pratiche nazionali di prevenzione primaria mediante acido folico; analizzare i possibili rischi e benefici di diverse strategie quali ad es. la supplementazione e la fortificazione degli alimenti con acido folico; realizzare workshop e convegni su questi temi.

#### *Collaborazione con l’Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) per l’assicurazione di qualità dei test genetici*

L’Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) ha rilevato la necessità di effettuare un’analisi sulla performance dei laboratori che effettuano test genetici e

negli scorsi anni ha avviato un Progetto per la sorveglianza di laboratori (genetica, biochimica clinica, anatomia patologica, ecc.) che eseguono test di genetica molecolare in 18 Stati associati all'OECD. L'Italia, mediante il Reparto Malattie rare prima e il CNMR successivamente ha avuto un ruolo attivo in questo progetto.

A conclusione di questo lavoro sono state elaborate le Linee guida per la buona pratica nei laboratori di genetica molecolare (*OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing*, [http://www.oecd.org/document/24/0,3343,en\\_2649\\_34537\\_1885208\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/24/0,3343,en_2649_34537_1885208_1_1_1_1,00.html)).

Attualmente tali Linee guida sono state distribuite in tutti i Paesi OECD e il Centro verificherà la loro applicazione nel nostro Paese.

#### *Attività di ricerca del Centro*

- Studio patogenetico molecolare di selezionate malattie rare (es. epatoblastoma, tumori delle ghiandole salivari, ecc.). Di particolare rilievo sono gli studi di ricerca sperimentale su marcatori molecolari, qui di seguito riportati.

La necessità di una rapida diagnosi nelle malattie rare ha assunto un ruolo fondamentale soprattutto nella ricerca sperimentale. Ad oggi, circa il 30% delle malattie rare viene considerata senza una diagnosi certa, rendendo prioritaria l'esigenza di caratterizzare marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico. A questo proposito il laboratorio del CNMR si è dotato delle strutture e delle competenze necessarie all'analisi di dati provenienti da questi approcci innovativi. Recenti studi condotti presso il Centro su pazienti affetti da rari tumori epatici pediatrici (epatoblastoma) e rare patologie genetiche dell'epidermide, hanno rilevato che i microRNA sono uno strumento di elezione per la identificazione di nuovi marcatori diagnostici. Inoltre, un'analisi computazionale dei risultati ottenuti da questi approcci ha consentito lo sviluppo di modelli *in silico* di interazione fra microRNA e geni da essi regolati nella patogenesi di queste patologie; i modelli così ottenuti sono stati validati in sistemi cellulari. Riteniamo che l'approccio sperimentale utilizzato nello studio delle patologie rare sopra indicate, possa essere esteso anche a quelle patologie per le quali ancora non esiste una diagnosi certa. Inoltre, da anni il Centro si occupa della caratterizzazione citogenetico-molecolare di tumori rari mediante l'utilizzo della *Comparative Genomic Hybridization* basata su metafasi. L'implementazione delle tecnologie citogenetico-molecolari innovative (*array-CGH*, microRNA) con tecnologie computazionali (quali l'analisi di *clustering* dei profili d'espressione, la costruzione di reti Bayesiane) consentirà di sviluppare una biologia dei sistemi in grado di traslare i risultati ottenuti nella pratica sperimentale direttamente al paziente che oggi rappresenta la nuova frontiera della biologia e della medicina moderna.

- Epidemiologia delle malattie rare: analisi dati epidemiologici dell'RNMR, revisione e aggiornamento dell'epidemiologia delle malattie rare del DM 279/2001;
- Studi *ad hoc* di mortalità e prevalenza, analisi di statistiche correnti e altre fonti dati;
- Farmaci orfani: appropriatezza d'uso, sicurezza, sostenibilità e impatto per l'SSN;
- Definizione dei bisogni: studi *ad hoc* con le Associazioni dei pazienti e dei centri di diagnosi e cura identificati dalle Regioni; medicina narrativa;
- Nell'ambito dell'attività di ricerca sono in corso alcune significative collaborazioni internazionali:
  - Collaborazione Italia-USA: dal 2006 è stato attivato un programma nazionale "Malattie rare" nell'ambito dell'Accordo bilaterale Italia-USA in collaborazione con l'NIH (*Office on Rare Diseases*) che ha coinvolto l'intera rete di ricerca italiana; sono stati realizzati due bandi di ricerca, il primo avviato nel 2006-2007 ha visto il finanziamento di 54 progetti; il secondo nel 2007-2009 ha portato al finanziamento di

82 progetti. I risultati dei progetti vengono presentati in un workshop specificatamente organizzato nell'ambito del Congresso annuale "Malattie rare e farmaci orfani"; gli Abstract vengono pubblicati nei volumi ISTISAN Congressi e nelle riviste scientifiche.

- ERANET nelle malattie rare = E-RARE: è un progetto finanziato dalla Commissione europea, il cui obiettivo principale è il miglioramento della ricerca scientifica sulle malattie rare a livello europeo, superando la frammentazione che si osserva nei singoli Stati membri, creando possibilità di collaborazione e sinergie tra ricercatori dei vari Paesi all'interno dell'Europa. Il Centro nazionale è leader in uno dei workpackage di E-RARE e con successo ha contribuito a lanciare due *call* per progetti di ricerca trans-nazionali sulle malattie rare.
- EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*): è un progetto, coordinato dal CNMR, finanziato dalla Commissione europea che ha come obiettivo primario l'elaborazione di raccomandazioni per la definizione di piani strategici e/o piano nazionali per le malattie rare. Al progetto partecipano 31 Paesi.
- 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*".

#### *Programma nazionale di controllo esterno di qualità dei test genetici*

Dal 2001 il Centro Nazionale realizza il programma nazionale di controllo esterno di qualità dei test genetici eseguiti da laboratori pubblici distribuiti sul territorio nazionale; scopo di tale attività è di assicurare la validità, l'accuratezza, la precisione e la riproducibilità dei test genetici a scopo diagnostico.

Ad oggi partecipano a questo programma 85 laboratori pubblici e il controllo esterno di qualità riguarda test di citogenetica e di genetica molecolare per selezionate malattie rare (sindrome dell'X-fragile, beta-talassemia, fibrosi cistica e gene APC per il carcinoma del colon). È intenzione del Centro aggiungere altre patologie rare quali ad es. l'emofilia.

#### *Linee guida per la gestione clinica di malattie rare*

Il Centro Nazionale è impegnato nella realizzazione di specifiche linee guida in collaborazione con il Sistema Nazionale Linee Guida, altri enti di ricerca, operatori sanitari e sociali e con le Associazioni di pazienti e i loro familiari. Ad oggi sono state pubblicate le Linee guida per la gestione multidisciplinare delle persone con sindrome di Down e le Linee guida per l'emiplegia alternante ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) Linee guida). Alcuni esempi di patologie per le quali sono tuttora in corso di elaborazione nuove linee guida sono: l'epidermolisi bollosa ereditaria, l'esostososi multipla ereditaria e l'aniridia.

#### *L'attività di formazione del CNMR è rivolta a:*

- Medici per facilitare un appropriato percorso clinico-terapeutico al paziente. L'appropriato percorso clinico-terapeutico del paziente rappresenta una grande criticità nel settore malattie rare, dovuta proprio alle caratteristiche delle malattie stesse che rendono difficile effettuare una adeguata formazione: numerosità delle malattie rare (7.000-8.000), grande eterogeneità di presentazione sintomatologia, limitata conoscenza dell'eziopatogenesi e della storia naturale, limitati test e criteri diagnostici, scarsità di linee guida diagnostico-terapeutiche. Gli approcci intrapresi dal Centro Nazionale sono stati la realizzazione di corsi residenziali e corsi a distanza, utilizzando diverse metodologie (inclusa la metodologia *Problem Based Learning*).

- Associazioni di genitori e familiari di persone con malattia rare. A tale scopo, esistono vari approcci e diverse strategie di formazione; il Centro nazionale ha identificato il *Parent training* e il mutuo auto-aiuto e quindi ha realizzato corsi *ad hoc* per Associazioni di genitori e familiari di persone con malattia rare.

Per *Parent training* si intende “attività di formazione dei genitori” rivolta ad una coppia o ad un gruppo di genitori che hanno in comune l’esperienza di un figlio con una particolare caratteristica o difficoltà.

Il *Parent training* di gruppo si rivolge a tutti i *caregiver* del bambino, sia familiari (fratelli, sorelle, zii, nonni, ecc.) sia extrafamiliari (come insegnanti e altri operatori) coinvolti nella gestione quotidiana della relazione con il bambino.

È caratterizzato dallo scambio reciproco fra partecipanti che condividono esperienze personali e possono identificare soluzioni operative alle difficoltà quotidiane, da un punto di vista “non professionale”. Nell’ambito di *parent training*, il Centro Nazionale in collaborazione con la “Federazione fra le Associazioni per l’aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi” e molti esperti nazionali ha organizzato il primo corso istituzionale rivolto ai genitori e *caregiver* di bambini con Sindrome di Prader Willi.

*L’attività di informazione del Centro è data da:*

- il 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.  
Il sito, costantemente monitorato e aggiornato, vede circa 60.000 accessi al mese.
- Il Telefono Verde Malattie Rare è un servizio a copertura nazionale (aperto dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00) istituito nel marzo 2008. Attraverso il *counselling* telefonico, il servizio mira ad accogliere l’utente per: i) dare informazioni sulle malattie rare e strutture sanitarie identificate dalle Regioni per la loro diagnosi e cura e ii) fornire contatti e informazioni sulle Associazioni di pazienti. Questo Servizio offre l’opportunità di coprire tutto il territorio nazionale e fornisce contatti anche a livello internazionale.
- Supplemento al Notiziario dell’ISS “Malattie rare e farmaci orfani”: il supplemento è un appuntamento periodico finalizzato ad informare e aggiornare sulle novità scientifiche, legislative e istituzionali del settore, tenere aperto un canale di scambio tra le istituzioni e il territorio, dare visibilità alle associazioni dei pazienti e alle iniziative promosse in campo nazionale e internazionale. I destinatari sono principalmente i referenti istituzionali nazionali e regionali, le strutture ospedaliere, gli operatori dell’SSN e le Associazioni dei pazienti. Nell’attività di redazione sono coinvolti oltre ai ricercatori del CNMR, un Comitato scientifico e un Comitato di redazione che si avvale di professionalità specifiche (giornalisti, grafici, segreteria). Vengono stampate per ciascun numero circa 6.000 copie. Il Supplemento viene diffuso su tutto il territorio nazionale nelle seguenti modalità: i) direttamente allegato al Notiziario ISS; ii) invio diretto effettuato mediante e-mail dal Centro ai propri contatti (circa 1.500 contatti) o mediante posta regolare a selezionati referenti istituzionali (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, AIFA, Assessorati regionali alla salute, ecc.). Copie del Supplemento vengono inoltre distribuite in occasione di eventi scientifico-divulgativi e a chi ne faccia esplicita richiesta. Il Supplemento è articolato in varie sezioni che approfondiscono aspetti che vanno dalla ricerca di laboratorio, alle testimonianze di vita dei cittadini con malattie rare, dalle iniziative regionali alle esperienze internazionali, dall’informazione sui farmaci orfani a quella sulla prevenzione primaria mediante acido folico.

## CENTRO PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS il 17 luglio 2007 per rispondere ad una precisa esigenza di indipendenza di alcune attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. Il Centro nasce da una separazione di alcune strutture preesistenti del Dipartimento MIPI, ove la stessa attività era svolta dal Gruppo di Lavoro Immunobiologici (GdL/IBL), e dalla costituzione di alcune nuove strutture. La sua organizzazione strutturale è stata definita il 28 febbraio 2008.

La missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, nonché la loro sorveglianza in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali. In particolare, il Centro esegue, in conformità con le normative nazionali e comunitarie vigenti, i controlli analitici per il *batch release* su ogni singolo lotto destinato alla commercializzazione, di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e vaccini virali ed emette i relativi certificati di *batch release*. Inoltre, effettua il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (albumine, immunoglobuline, fattori della coagulazione), emettendo i relativi certificati di analisi. In tale contesto, il Centro valuta anche le reazioni avverse ai vaccini, agli emoderivati e ad altri farmaci immunobiologici – farmacovigilanza – e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale ed europeo.

Per tale motivo, il Centro ha il requisito fondamentale di lavorare in un contesto gestito da un sistema di assicurazione della qualità, conforme alle norme ISO per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*, EDQM) e internazionali (WHO).

Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, AIFA, CCM, EMEA, Farmacopea Europea, EDQM, OMCL Network, WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché Test di *proficiency* e Controlli di qualità esterni.

Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche o modelli per valutarne qualità, efficacia e sicurezza.

Le attività di ricerca sono finalizzate principalmente allo studio di problematiche legate al controllo dei farmaci immunobiologici quali sieri, vaccini, allergeni, citochine, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, prodotti mediante procedimenti classici, nonché medicinali biotecnologici, prodotti con tecniche di ingegneria genetica.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da Rotavirus. Il CRIVIB, inoltre, nell'ambito di un Accordo di Collaborazione tra l'ISS e l'AIFA, coordina la gestione e lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali e di materie prime farmacologicamente attive (API) per il rispetto delle norme di GMP.

Attualmente il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in due Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità. Le attività dei tre Reparti sono focalizzate al controllo analitico e alla valutazione della documentazione (dossier) di farmaci immunobiologici, e in particolare di: farmaci prodotti da

plasma umano (principalmente immunoglobuline) – Reparto Prodotti biologici (RPB); vaccini batterici – Reparto Vaccini batterici (RVB); e vaccini virali anti-polio sia vivi attenuati (Sabin) che inattivati (Salk) e anti-Rotavirus – Reparto Vaccini virali (RVV).

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a estratti allergenici e allergeni ricombinanti e, in collaborazione con gli altri Reparti, anticorpi monoclonali e altri prodotti ottenuti mediante ingegneria genetica, con particolare riferimento a quanto disposto dalle procedure nazionali, di mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate europee. In tale ambito, partecipa a studi collaborativi, coordinati dall'EDQM, su estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche e alla gestione della Banca dati delle sostanze chimiche sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche e con il Servizio SIDBAE – Settore Informatico dell'ISS. Nel settore degli allergeni, l'attività di ricerca è finalizzata alla valutazione della qualità degli estratti diagnostici e immunoterapeutici utilizzati nel trattamento delle patologie allergiche, mediante produzione e caratterizzazione immunochimica di molecole allergeniche ricombinanti e messa a punto e/o validazione di metodi per il controllo degli estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche.

Nella Unità Scientifica, la Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici per il *batch release* di vaccini influenzali sia stagionali che, eventualmente, pandemici. Inoltre, effettua la sorveglianza post-marketing dei vaccini influenzali per uso umano prelevati dal mercato nazionale. Tali vaccini, al pari di altri vaccini batterici e vaccini virali e di alcuni emoderivati, vengono individuati annualmente dai “Programmi di Vigilanza sulla produzione e commercio delle specialità medicinali”. La Sezione Influenza ha la responsabilità della attività di valutazione di dossier relativi alla registrazione di nuovi vaccini influenzali e all'autorizzazione di variazioni riguardanti vaccini influenzali, anti-epatite A e anti-epatite B, già in commercio. Questa Sezione effettua anche attività di ricerca relativa alla messa a punto e/o validazione di metodi alternativi per il controllo della *potency* dei vaccini influenzali, allo sviluppo e controllo di nuovi vaccini virali e/o al potenziamento di vaccini virali già esistenti, in ambito europeo.

L'attività dell'Unità di Assicurazione della qualità riguarda il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) per l'attività di controllo analitica ai fini del *batch release* e della sorveglianza post-marketing, di farmacovigilanza e di valutazione di dossier del CRIVIB. È costituita da una funzione di Responsabile/Coordinatore e da tre assicuratori della qualità di Reparto i quali hanno al loro attivo numerosi Corsi di formazione pertinenti al loro titolo.

Il CRIVIB, uniformandosi nel corso delle sue attività di controllo e valutazione alle procedure gestionali e operative stabilite dal Sistema di assicurazione della qualità (SAQ), assicura il proprio funzionamento e fornisce una evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

Il SAQ del CRIVIB è realizzato in accordo con la normativa tecnica indicata nelle Norme internazionali ISO in particolare con la Norma UNI EN ISO 9000 e con la Norma ISO IEC EN 17025 prevista per i laboratori di taratura e di prova.

Il gruppo di assicuratori della qualità si occupa di garantire che tutte le attività svolte soddisfino i requisiti prestabiliti mediante definizione, applicazione e aggiornamento periodico del SAQ ed effettua attività di *training* sulle procedure al personale del CRIVIB. L'andamento del Sistema di gestione è valutato annualmente o anche quando se ne renda necessario nell'ambito delle riunioni del riesame della Direzione.

## Piano triennale

Le attività di ricerca nel triennio 2009-2011 terranno conto della missione del CRIVIB, delle necessità evidenziate nel settore dei controlli dei prodotti immunobiologici e delle attività pregresse già sviluppate dai vari ricercatori. Infatti la missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, nonché la loro sorveglianza in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

In particolare, per quanto riguarda le attività legate alla problematica dei prodotti biologici derivati da plasma o ricombinanti, l'importanza di sviluppare nuove metodiche per il controllo è notevole, e altrettanto fondamentale è valutare che tali metodiche siano poi applicate nei vari laboratori in maniera riproducibile e affidabile, in particolare in quelle fasi di selezione del materiale di partenza (ad esempio plasma) utilizzato nella produzione di emoderivati. Pertanto una delle attività di punta nel settore dei prodotti biologici vedrà proprio la messa a punto di programmi di valutazione esterna di qualità atti a confermare che il principale criterio di selezione dei donatori, rappresentato dallo screening della donazione, sia effettuato correttamente. Inoltre, in associazione con lo studio di popolazioni di soggetti sani e di soggetti HIV, HCV o HBV positivi, una parte della ricerca nel settore verterà sulla identificazione nel siero di tali soggetti particelle exosomiali rilasciate da cellule *Natural Killer* (NK) mediante una metodica convalidata.

Nell'ambito delle attività di ricerca nel settore vaccini, il programma del CRIVIB prevede una serie di iniziative sia nell'ambito dei vaccini virali che batterici. Per quanto riguarda le problematiche affrontate nel settore dei vaccini virali, l'attività di ricerca coprirà aspetti legati all'influenza, alla polio, alle infezioni da rotavirus e alla manifestazione di eventuali reazioni avverse gravi (ad es. le paralisi flaccide) legate o associate alle vaccinazioni. Tali ricerche verranno condotte prevalentemente in maniera osservazionale, interagendo con le reti di monitoraggio e tipizzazione esistenti. Scopo principale di tale iniziativa è anche l'identificazione immediata di eventuali virus selvaggi riemergenti nella popolazione. Tale ricerca prevede come area di azione sia la popolazione italiana che la popolazione dell'Europa dell'est. Scopo di tale attività è anche quello di consolidare e qualificare nelle varie regioni le metodiche ufficiali di rilevamento, al fine di armonizzare la valutazione dell'impatto delle campagne di vaccinazione nelle varie condizioni. Inoltre, per quanto riguarda lo studio di patologie virali per le quali solo di recente è disponibile un vaccino, quali le patologie da rotavirus, si procederà alla creazione di una rete di osservazione per identificare i vari genotipi di rotavirus che si vanno diffondendo nel territorio, anche in funzione della tipologia di vaccino utilizzato. Tali risultati consentiranno di valutare l'interazione tra utilizzo del vaccino nella popolazione ed eventuale presenza di genotipi particolari negli isolati. Infine, verranno esplorati aspetti legati al controllo dei vaccini antiinfluenzali mediante metodi alternativi più rapidi rispetto alla classica metodica di immunodiffusione radiale semplice (*single radial immunodiffusion*, SRID) che richiede tempistiche lunghe e laboriose. Metodi alternativi (HPLC, ELISA) verranno perciò valutati. Parallelamente, verranno valutati approcci sperimentali per la produzione di vaccini utilizzando la tecnica del DNA ricombinante. Tali attività di ricerche sui virus respiratori (influenza) sono anche accompagnati da studi volti alla caratterizzazione di farmaci con potenziale attività antivirale in alternativa ad approcci vaccinali.

Nel settore dei vaccini batterici, la presenza sul mercato di coniugati ha reso più difficile il controllo del prodotto e una estesa attività nel settore verrà sviluppata dal CRIVIB. Verranno sviluppati nuovi saggi per la caratterizzazione di vaccini tetravalenti per il meningococco, sia per *batch release* che per sorveglianza post marketing. Inoltre, verrà anche portata avanti una linea di ricerca per utilizzare metodi sierologici alternativi per lo studio della risposta immune

anti tossoide difterico e tetanico in cavie immunizzate con vaccini contenenti anche componenti del vaccino della pertosse cellulare. Un risultato favorevole di questi studi consentirebbe di utilizzare un solo modello animale per le tre componenti. Si procederà dunque alla modifica del metodo utilizzato per correlare i risultati *in vivo* ottenuti con i metodi attualmente in uso. Inoltre, un ulteriore progetto riguarderà l'impatto della vaccinazione antimeningococco in popolazioni dell'area sub-Sahariana. Infine, proseguirà l'attività di messa a punto di metodi per la tipizzazione dei ceppi umani di leptosirosi in collaborazione con il Dipartimento MIPI.

Per quanto concerne i prodotti biologici per la diagnosi e l'immunoterapia delle malattie da allergia, presso il Centro verranno sviluppate alcune attività di ricerca. In particolare, verrà continuato il progetto di valutare la qualità degli estratti attualmente a disposizione dei clinici, al fine di identificare eventuali situazioni di gravi carenze di qualità di alcuni allergeni selezionati. Parallelamente, si procederà a valutare come gli approcci diagnostici e terapeutici vengono condotti dai clinici a livello di rispetto delle numerose linee guida ufficiali disponibili in Italia e in Europa. Infine, l'attività di ricerca verrà anche focalizzata sull'utilizzo di molecole allergeniche ricombinanti per produrre preparazioni di riferimento.

In conclusione, tutta l'attività di ricerca del CRIVIB nel prossimo triennio è fortemente focalizzata sui prodotti biologici di interesse del Centro stesso, e tutte le medesime attività hanno importanti ricadute pratiche e sono sviluppate congiuntamente con la WHO, l'EDQM di Strasburgo, l'EMEA e varie alte organizzazioni il cui principale interesse è l'incremento delle conoscenze di questa particolare tipologia di prodotti sia a livello di valutazione della qualità ma anche a livello dello sviluppo di nuovi metodi e di nuovi modelli, nell'ottica del risparmio nell'utilizzo di animali da laboratorio nei test. I risultati già ottenuti e quelli che verranno prodotti nel corso del triennio, cui il presente programma si riferisce, confermeranno che le attività confluite nel Centro consentiranno un elevato controllo di tutti i parametri di qualità, sicurezza ed efficacia legati ai prodotti immunobiologici di competenza del CRIVIB.

## CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico-scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05 allo scopo di conseguire: i) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, ii) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, iii) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, iv) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni di indirizzo, coordinamento e promozione delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 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.

## Piano triennale

Il piano triennale 2009-2011 del Centro Nazionale Sangue prevede il mantenimento dell'impegno della struttura a supportare il conseguimento dell'autosufficienza nonché il mantenimento di elevati livelli di sicurezza e qualità di sangue, emocomponenti e plasmaderivati, principalmente mediante le attività di coordinamento nazionale e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali, di promozione della donazione e della ricerca e sviluppo della medicina trasfusionale. Le attività comprendono:

- *Coordinamento e controllo tecnico-scientifico*
  - coordinamento nazionale e monitoraggio delle attività delle strutture trasfusionali e delle notifiche di emovigilanza, anche attraverso il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA), in collaborazione con i Centri Regionali Sangue;
  - coordinamento nazionale della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale;
  - programmazione delle attività trasfusionali per l'autosufficienza di sangue, emocomponenti e plasmaderivati;
  - coordinamento degli interventi, a livello nazionale, per la tutela della sicurezza del sangue a fronte di minacce epidemiche, in collaborazione con le Regioni e Province autonome e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali;
  - stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti e per l'autorizzazione e l'accreditamento delle strutture trasfusionali e delle unità di raccolta associative e delle banche del sangue da cordone ombelicale;
  - controllo sui plasmaderivati e collaborazione con l'AIFA per l'attività ispettiva sulle Aziende farmaceutiche produttrici di tali farmaci.
- *Promozione della donazione*
  - aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e di cellule staminali, nonché della donatrice di cellule staminali cordonali e delle caratteristiche e modalità della donazione;

- promozione della donazione volontaria, consapevole, non remunerata e periodica del sangue e dei suoi componenti anche attraverso l'ascolto e l'informazione ai cittadini mediante l'organizzazione di manifestazioni pubbliche e l'attività di *counselling* sulla donazione di sangue cordonale e la formazione degli operatori sanitari. Per tali finalità il CNS ha anche sottoscritto un accordo quadro con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue costituenti il Coordinamento Interassociativo Volontari Italiani del Sangue (CIVIS).
- *Promozione della ricerca e sviluppo della medicina trasfusionale*
  - promozione delle pratiche per il buon uso del sangue e di emocomponenti;
  - promozione di ricerca e sviluppo nell'ambito della sicurezza ed efficacia della terapia trasfusionale e dello sviluppo tecnologico, anche mediante l'utilizzo delle tecniche di proteomica, e della qualità del bancaggio delle cellule staminali emopoietiche;
  - promozione di programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche dei servizi trasfusionali;
  - promozione della ricerca scientifica e sociologica sulla donazione.

I progetti di ricerca in cui il CNS è previsionalmente impegnato sono i seguenti:

- “*Italian Nucleic acid Amplification Technology External Quality Assessment Program*”;
- “Applicazioni della proteomica allo studio delle lesioni da conservazione dei globuli rossi e al controllo di qualità del plasma, delle immunoglobuline aspecifiche per uso endovenoso e dei fattori VIII e IX plasmaderivati e ricombinanti”;
- “Supporto organizzativo al coordinamento della rete italiana delle banche di sangue cordonale”;
- “Chikungunya virus e qualificazione biologica delle unità di sangue”;
- “Italian Platelet Technology Assessment Study” finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nell'ambito del programma di ricerca finalizzata 2007;
- “Valutazione dei parametri coagulativi in uno studio di proteomica per il controllo della qualità del plasma, delle immunoglobuline aspecifiche per uso endovenoso e dei fattori VIII e IX plasma derivati e ricombinanti”;
- “Screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria (HS): valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito”;
- “Tecniche di Amplificazione Genica: sviluppo e titolazione delle preparazioni di riferimento HCV RNA, HIV RNA, HBV DNA, WNV RNA e di un pannello per HBV DNA”;
- “Ruolo della via di segnalazione  $\beta$ -adrenergica nella cardiomiopatia da accumulo secondario di ferro”;
- “La fattibilità per la produzione industriale di eritroblasti umani per trasfusione”.

## CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro ha la propria sede presso l'ISS ed è composto, a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99, dal Presidente dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali (CIR) o Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in tre grandi aree (Area Medica, Area Sistema Informativo Trapianti e Area Organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali) cui afferiscono i diversi uffici.

Le funzioni affidate al Centro dall'art. 8 comma 6, L. 91/99 si sostanziano: i) nella cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai centri regionali o interregionali per i trapianti, ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle Aziende Sanitarie Locali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24; ii) nella definizione di parametri tecnici e di criteri per l'inserimento dei dati relativi alle persone in lista di attesa di trapianto allo scopo di garantire l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia e all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi; iii) nell'individuazione di criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione di organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze e alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste d'attesa; iv) nella definizione di linee guida rivolte ai Centri regionali o interregionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale; v) nella verifica dell'applicazione dei criteri e dei parametri così come fissati; vi) nel procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale; vii) nella definizione dei criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto; viii) nell'individuazione del fabbisogno nazionale di trapianti e nello stabilire la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime; ix) nella definizione dei parametri per la verifica della qualità e di risultato delle strutture per i trapianti; x) nella promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore al fine di facilitare lo scambio di organi.

A queste funzioni si aggiunge la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione pubblica (art. 2 L. 91/99), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il Centro Nazionale sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi target interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (Amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione online (sito web, newsletter, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (*call center*, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei

professionisti che operano nel settore (rianimatori e coordinatori a vari livelli, medici di medicina generale, operatori ASL, ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i Trapianti, istituita dall'art. 9 L 91/99, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi.

Il CNT in collaborazione con il CIR OCST (Centri Interregionali di Riferimento – Organizzazione Centro Sud Trapianti) ha aperto dal 2005 un ufficio operativo, denominato *Italian Gate for Europe*, che gestisce lo scambio degli organi con tutte le organizzazioni estere di trapianto. Il CNT dal 2004 è membro dell'organizzazione intergovernativa denominata *European Transplant Network (ETN)*, che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria i dieci Paesi dell'Europa dell'Est entrati più di recente nell'Unione Europea. L'obiettivo principale dell'ETN è la promozione della donazione di organi e tessuti, nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza, nei Paesi membri e attuare politiche e procedure comuni nel settore, la promozione di programmi formativi e lo sviluppo di politiche per lo scambio degli organi.

## Piano triennale

Il CNT per il triennio 2009-2011 ha intenzione di proseguire le attività discendenti dai propri doveri istituzionali potenziando non solo le attività connesse alla qualità e alla sicurezza nei trapianti ma anche tutte quelle attività che possano determinare un aumento qualitativo della formazione delle professionalità coinvolte nel processo donazione trapianto, oltre che un maggior grado di informazione tra i cittadini. Per quanto riguarda l'ambito di attività internazionali, nel triennio 2009-2011, il CNT concentrerà i propri sforzi nelle attività di rappresentazione per la finalizzazione della Direttiva Europea sul trapianto di organi, nonché sui diversi gruppi di lavoro previsti dall'*Action Plan* della Direttiva stessa, che si interessano della ottimizzazione del processo di donazione, della mobilità dei pazienti, del trapianto di vivente e altri aspetti legali e organizzativi. Proseguiranno le attività dell'organizzazione intergovernativa *European Transplant Network* (formata da Italia, Austria, Grecia e i dieci Paesi membri dell'Europa orientale), nata nel 2004, attraverso l'organizzazione di nuovi corsi di formazione, scambi di organi e la presentazione di un progetto comune di due anni e mezzo sul coordinamento delle attività di ricerca, nell'ambito del VII programma quadro. D'intesa con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e di comune accordo con le organizzazioni nazionali preposte al trapianto di organi di Francia e Spagna verranno proposti progetti comuni di formazione ai partner della *Mediterranean Transplant Network*, con l'obiettivo di qualificare l'iniziativa nell'ambito del partenariato europeo EUROMED. Sul versante dei progetti di ricerca, si prevede la presentazione di progetti in ambito comunitario sul tema dei processi di qualità per la donazione degli organi, della vigilanza sugli eventi avversi per quanto riguarda la donazione e il trapianto di organi, tessuti e cellule, nonché la partecipazione ad un *tender* per la realizzazione di un modello sopranazionale di scambio degli organi in eccedenza o in urgenza, supportato da strumenti informatici idonei. Proseguiranno inoltre le attività dei progetti già avviati e in via di conclusione.

## ORGANISMO DI VALUTAZIONE E ACCREDITAMENTO

### *Riferimenti normativi e funzioni*

L'Organismo di valutazione ed accreditamento (già ISS ORL) è stato istituito con Decreto del 15 luglio 2008 (GU del 01/08/2008), presso l'ISS, in continuità con l'attività dell'Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (designato con decreto del 12 maggio 1999) per la valutazione della competenza e per l'accREDITAMENTO dei laboratori di controllo ufficiale e autocontrollo dei prodotti alimentari.

L'attività dell'Organismo è inserita nell'ambito delle prescrizioni e delle misure adottate a livello europeo in materia di sicurezza alimentare, finalizzate ad assicurare gli standard più elevati possibili di sicurezza alimentare, tutelare gli interessi dei consumatori, garantire l'affidabilità dei processi di controllo e prevenire ostacoli ingiustificati alla libera circolazione degli alimenti e dei mangimi. L'accREDITAMENTO dei laboratori di controllo da parte di un ente terzo rappresenta lo strumento per garantire la qualifica delle informazioni scientifiche per la valutazione del rischio, la valutazione della competenza dei laboratori da parte delle autorità pubbliche e dell'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera.

Inoltre crea, in materia, fiducia reciproca tra gli Stati membri. Quanto sopra è stato ribadito dal Regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 luglio 2008 ("Norme in materia di accREDITAMENTO e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti") nella prospettiva di elaborare un quadro generale che fissi i principi di gestione e organizzazione dell'accREDITAMENTO a livello comunitario. Lo stesso Regolamento al comma 1, dell'art. 4 "Principi generali" prevede che "Ciascuno Stato membro designa un unico organismo nazionale di accREDITAMENTO".

L'accREDITAMENTO da parte dell'Organismo di valutazione e accREDITAMENTO, in conformità alla norma internazionale UNI CEI EN ISO/IEC 17011, avviene sulla base di quanto previsto dall'art. 12 del Regolamento n. 882/2004, in materia di controllo ufficiale degli alimenti e dalle disposizioni nazionali in materia di autocontrollo alimentare, ed è subordinato alla verifica che i laboratori richiedenti l'accREDITAMENTO rispettino i criteri stabiliti dalle disposizioni vigenti in materia di controllo dei prodotti alimentari e dalle norme in materia di Sistemi di gestione per la qualità (norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025).

### *Organizzazione e attività dell'Organismo*

In attesa che divenga completamente operativo il nuovo Organismo, le funzioni di valutazione e di accREDITAMENTO dei laboratori sono disciplinate dalle "Disposizioni attuative" dell'ISS ORL, approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 3.10.2001.

La missione dell'Organismo è focalizzata sulle seguenti aree tematiche:

#### *– Area Valutazione e accREDITAMENTO*

- Valutazione e accREDITAMENTO dei laboratori ufficiali e di autocontrollo dei prodotti alimentari, nonché di altre strutture che richiedano, ove applicabile, la valutazione e l'accREDITAMENTO per le attività di competenza dell'ISS in materia di sicurezza alimentare, ambiente e salute umana.
- Supporto in materia di sistemi di gestione per la qualità e della sicurezza alimentare.

#### *– Area Attività tecnico-scientifica*

- Aggiornamento in materia di sicurezza alimentare e salute umana e linee guida in materia di pericoli e possibili rischi, al fine di indirizzare i laboratori sulle tipologie di prove da accREDITARE.

- Elaborazione di procedure, 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.
  - Partecipazione all'organizzazione di confronti interlaboratorio per la verifica delle prestazioni dei laboratori accreditati.
- *Area Formazione e comunicazione*
- Formazione degli *auditor* e organizzazione di un *Food Safety Audit Group* secondo le norme vigenti.
  - Comunicazione dei rischi alimentari attraverso la realizzazione del portale internet dedicato per l'armonizzazione delle procedure di controllo.
  - Promozione dello scambio di *expertise* a livello nazionale e internazionale in materia di audit, accreditamento, sicurezza degli alimenti, ambiente e salute umana.

## Piano triennale

Il miglioramento del sistema di controllo italiano in materia di sicurezza alimentare è tra gli obiettivi prioritari dell'Organismo di valutazione e accreditamento.

In questo contesto, nel periodo 2009-2011 tali obiettivi saranno perseguiti anche attraverso:

- La promozione e lo sviluppo di un Registro nazionale dei laboratori che operano nel settore della sicurezza alimentare e della salute pubblica. Il Registro permetterà di:
    - implementare una Rete di laboratori regionali e interregionali in modo da ottimizzare l'uso delle risorse a livello territoriale;
    - fornire alle Autorità centrali e regionali le informazioni in grado di evidenziare le eventuali carenze di specificità settoriale al fine di garantire la copertura delle attività analitiche di particolare rilevanza sanitaria e la capacità di intervento in relazione a eventuali situazioni di emergenza o di allerta a livello nazionale;
    - armonizzare e promuovere aggiornamenti sia tecnici che normativi relativi ai problemi emergenti.
  - L'istituzione di un Gruppo di lavoro nazionale finalizzato a stabilire uno scambio di informazioni e incontri al fine di aggiornare e ridefinire situazioni, esigenze e aspetti critici in materia di requisiti gestionali e tecnici dei laboratori.
  - L'istituzione di un Gruppo di lavoro per l'individuazione di nuovi orientamenti nel campo dell'accREDITAMENTO finalizzati ad un approccio per settore piuttosto che per singola prova.
- *Valutazione e accreditamento*
- Proseguirà l'impegno per incrementare il numero di laboratori accreditati, dando priorità alle prove di maggiore rilevanza sanitaria e per continuare nell'attività di accreditamento dei laboratori di autocontrollo. Continuerà l'aggiornamento delle banche dati dei laboratori di autocontrollo, dei laboratori ufficiali e delle prove accreditate. La previsione dell'attività di valutazione e accreditamento per il 2009 comprende un totale di circa 120 audit finalizzati alla sorveglianza e all'accREDITAMENTO dei laboratori che operano nell'ambito del controllo ufficiale e dei laboratori di autocontrollo. Per il 2010 e il 2011 si prevede un incremento delle attività di circa il 30% per ciascun anno, con l'obiettivo di raggiungere un numero di laboratori accreditati pari a 200, alla fine del triennio.

Proseguirà, inoltre, il supporto tecnico-scientifico ai laboratori ufficiali e di autocontrollo anche finalizzato a garantire la conformità al Reg. CE n. 882/2004 e l'aggiornamento dell'Elenco dei laboratori accreditati e del Registro Ispettori.

– *Sistema di gestione per la qualità*

Il programma delle attività ha come obiettivo l'analisi dei processi gestionali e operativi della nuova struttura dell'Organismo. L'attività di riesame del sistema sarà finalizzata al miglioramento della propria efficacia, in conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011, e alla partecipazione dell'Organismo nella società consortile di enti pubblici di accreditamento COPA (Consorzio Pubblico per l'Accreditamento). Ciò potrà consentire all'Organismo di accedere al sistema di valutazione *inter pares* in ambito europeo con lo scopo di diventare membri dell'*European Co-operation for Accreditation* (EA), in accordo con il Reg. 765/2008, per la costituzione dell'ente unico nazionale.

– *Attività tecnico-scientifica*

Coerentemente con la missione ad esso affidata, l'Organismo opererà nell'ambito della sicurezza alimentare e della salute umana, con particolare riferimento allo sviluppo di metodologie innovative per la ricerca dei residui, all'emanazione di norme tecniche e linee guida, sia in materia di sistemi di gestione per la qualità, sia in materia di pericoli e possibili rischi, al fine di indirizzare i laboratori sulle diverse tipologie di prove da accreditare. Obiettivi prioritari saranno la definizione e la valutazione dei criteri per l'affidabilità dei metodi di analisi e l'elaborazione di procedure con particolare riguardo alla riferibilità delle misure, ai controlli qualità interni ed esterni, alla stima dell'incertezza di misura.

Il Programma di attività intende inoltre perseguire il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori, anche in collaborazione con le autorità centrali e regionali che elaborano i Piani annuali di sorveglianza per i rischi correlati alla sicurezza alimentare, avvalendosi tra l'altro di strumenti quali i circuiti di interconfronto e le prove valutative per la verifica delle prestazioni dei laboratori accreditati e garantire la qualità dei dati prodotti. Si ritiene infatti che l'affidabilità e l'efficienza della fase analitica ricoprano un ruolo fondamentale e strategico all'interno delle politiche sulla sicurezza alimentare lungo tutta la filiera produttiva, dalla valutazione del rischio sino alle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale.

Le attività di ricerca saranno altresì orientate a diversi progetti di ricerca:

- “Sviluppo di un protocollo diagnostico integrato per il controllo relativo a trattamenti illeciti con promotori di crescita nei ruminanti”. Il progetto è mirato all'individuazione di nuove strategie di controllo degli alimenti di origine animale, mediante la ricerca di nuovi metaboliti indicatori di trattamento illecito, alla caratterizzazione dei profili ormonali in bovini in condizioni controllate e dopo trattamento con sostanze anabolizzanti e alla validazione dei metodi di screening, sviluppati da altre unità operative coinvolte, attraverso confronto con metodi di conferma LC-MS/MS.
- “La prevenzione primaria del cancro alla mammella”. L'oggetto di studio del progetto consisterà nella determinazione delle alterazioni ormonali nel siero umano, influenzate dagli stili alimentari con particolare riguardo alle diete ricche di proteine animali, e potenzialmente correlabili allo sviluppo del carcinoma mammario; la definizione di criteri per la preparazione e valutazione di materiali di riferimento ai fini della validazione dei metodi di conferma e di screening utilizzati dalle altre unità operative; l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) con definizione di procedure operative e requisiti.

- “Programma per la Ricerca Sanitaria 2008” – Attività di ricerca finalizzata in materia di Sicurezza Alimentare“. Tale progetto è inerente lo studio dei profili di escrezione degli ormoni proteici e degli ormoni steroidei endogeni e di sintesi e dei loro metaboliti nei fluidi biologici bovini. Al fine di discriminare tra livelli naturali e livelli riconducibili a trattamento illecito, saranno sviluppati metodi di analisi LC-MS/MS, mirati all’individuazione e alla determinazione di nuovi biomarcatori peptidici di trattamento, in matrici target alternative.

– *Formazione e comunicazione*

Le attività di formazione degli *auditor* previste per il 2009, quali il corso di formazione/perfezionamento per Auditor “40 ore” per circa 25 esperti e l’organizzazione dell’incontro periodico di aggiornamento rivolto ai valutatori dell’ISS, saranno riproposte sia nel 2010 che nel 2011.

I destinatari degli incontri formativi, finalizzati alla qualificazione, aggiornamento e mantenimento della qualifica dei valutatori, sono i valutatori inseriti nel Registro ispettori e altri esperti. Saranno approfonditi i seguenti aspetti di rilievo: le nuove disposizioni in materia di accreditamento, la gestione del processo analitico, la validazione dei metodi di prova, la stima dell’incertezza di misura e l’interpretazione dei risultati delle analisi.

A queste iniziative se ne affiancheranno altre tese a stabilire un livello di equivalenza delle procedure di audit in materia di sicurezza alimentare.

Un notevole impulso a questo programma deriverà dalla formazione di un gruppo *ad hoc* (*Food Safety Audit Group*) che avrà il compito di promuovere il continuo adeguamento delle norme e metodologie sia a livello nazionale che europeo. Il gruppo svolgerà un ruolo importante nel predisporre gli strumenti di coordinamento per gli aggiornamenti degli *auditor*. A questo scopo bisognerà sviluppare una serie di incontri e gruppi di lavoro anche con istituzioni che operano a livello territoriale come le Agenzie Regionali Protezione Ambiente (ARPA) e gli Istituti Zooprofilattici.

Saranno inoltre previsti incontri formativi specifici su tematiche quali:

- gestione del rischio biologico e chimico nei laboratori di prova in cui saranno approfonditi aspetti relativi a campionamento e responsabilità;
- condizioni ambientali dei laboratori;
- prove e campo di applicazione dell’accreditamento ORL;
- criticità dell’esame documentale per la valutazione preliminare e l’accertamento dei requisiti minimi per sostenere la verifica ispettiva;
- limiti e doveri dei valutatori.

## SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti.

Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali, ma – nel corso del tempo – l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti speciali dell'ISS.

Di seguito è descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due strutture alle diverse attività dell'ISS:

– *Servizio 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di principi farmacologicamente attivi (API) e di farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica di fase I e II. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata confluisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite ai Dipartimenti dell'ISS, all'AIFA, al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e al Ministero dell'Ambiente includono la partecipazione a commissioni per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e l'attività di formazione.

– *Servizio per la Sperimentazione Animale*

Istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

## Piano triennale

### – Settore I - Servizio Biologico

Nel triennio 2009-2011 l'obiettivo del Servizio è quello di svolgere in modo organico e con lo stesso standard di qualità le competenze indicizzate nel riassuntivo delle singole attività di controllo/valutazione. La programmazione prevede inoltre l'ampliamento di alcune competenze determinato dalla crescita culturale e dall'aumento del background tecnico-scientifico del personale coinvolto nelle attività di controllo analitico, nelle ispezioni e nella partecipazione a gruppi di studio e a commissioni tecniche. In particolare verranno svolte quelle attività descritte e identificate nelle linee di indirizzo e nel regolamento dell'ISS che possono essere riassunte in:

#### - Attività di controllo e valutazione

In questo ambito sono inserite le attività di controllo svolte in *compliance* con quanto richiesto dalle norme Internazionali UNI/EN/ISO 17025 relative all'esecuzione dei saggi di sicurezza su farmaci e dispositivi medici che prevedono una stretta collaborazione con l'AIFA e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Nella collaborazione con l'AIFA confluisce anche l'attività ispettiva svolta per garantire l'applicazione delle Norme di Buona Fabbricazione da parte delle Officine di produzione di farmaci e di principi farmacologicamente attivi. La partecipazione alle Commissioni tecniche di valutazione (per l'autorizzazione al rilascio nell'ambiente di OGM, per l'autorizzazione all'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (MOGM) e per il Bando delle armi biologiche) permetterà, in accordo con la missione dell'ISS, di verificare la documentazione e la congruità delle attività svolte fornendo pareri e supporto tecnico-scientifico per gli aspetti connessi con la tutela della salute pubblica.

#### - Collaborazioni tecnico-scientifiche

Gli studi sulla funzione e sull'attività delle proteine necessitano di sviluppare protocolli di crescita in scala pilota. Nel piano triennale è stato quindi previsto di potenziare l'attività dell'impianto di fermentazione (autorizzato all'impiego di MOGM ex DL.vo n. 206 del 12 aprile 2001) che, collaborando ai progetti dei Dipartimenti dell'ISS e a quelli dei gruppi di ricerca che afferiscono ai Dipartimenti delle Università, fornisce materiale biologico e supporto tecnico-scientifico alle attività di caratterizzazione molecolare.

#### - Attività di ricerca

Nel corso del 2009 è stato presentato il progetto: "Studio funzionale dei geni coinvolti nella omeostasi dello zinco nel ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7 e del loro ruolo nel meccanismo di difesa dell'ospite". Obiettivo di questo progetto è di studiare l'interazione di ZnuA e SodC nel meccanismo di virulenza di O157:H7 e di valutare il coinvolgimento in tale processo degli altri geni coinvolti (quali ad esempio zinT e zur) nell'omeostasi dello Zinco. Questi studi potrebbero consentire l'acquisizione di conoscenze utili a chiarire le basi molecolari del processo di infezione, indispensabili per il miglioramento e lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

### – Settore II - Sperimentazione Animale

Nel corso del triennio 2009-2011, verrà potenziata l'attività istituzionale del Settore Sperimentazione Animale (SA); infatti è in via di completamento l'iter legislativo presso il Parlamento Europeo, della nuova Direttiva CEE sulla protezione degli animali utilizzati

a fini scientifici. Tale Direttiva andrà a sostituire la Direttiva 609/86/CEE successivamente recepita in Italia con il DL.vo 116/92; in particolare il Settore collaborerà con il Ministero e con le altre forze istituzionali coinvolte, mediante una Commissione per una eventuale applicazione delle norme sul territorio nazionale. Tra le novità che la Direttiva europea prevede, la valutazione, anche etica, di tutte le sperimentazioni (viene a cadere la differenziazione delle sperimentazioni in regime di comunicazione o in regime di autorizzazione) e una valutazione retrospettiva del progetto per stabilire se gli obiettivi sono stati raggiunti e il danno inflitto agli animali. Tale modifiche, se approvate, determineranno un aumento dell'attività valutativa del Settore e degli esperti ISS del 100%.

Sempre nell'ambito dell'attività istituzionale, continuerà l'attività di formazione svolta dal Settore sia in proiezione interna che esterna; in particolare il Settore SA collaborerà già nel 2009, alla messa a punto di un corso integrato di 80 ore sulla Scienza degli Animali da laboratorio nell'ambito del corso di laurea triennale di Biotecnologie dell'Università Sapienza.

Nel campo della ricerca, proseguirà l'attività sull'attività antitumorale della trascrittasi inversa e sulla messa a punto di un modello di glioma nel ratto. A questo, si aggiunge l'attività tecnica e la collaborazione diretta del personale tecnico nei protocolli nei quali è richiesta un'attività specialistica sugli animali da laboratorio.

## SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali (SIDBAE) è un Servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti *Wide Area Network* (WAN). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (*Local Area Network*, LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni 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.

### Piano triennale

L'attività programmata per il prossimo triennio 2009-2011 prevede il mantenimento e l'implementazione di tutte le attività in essere alla data attuale.

Nel corso del triennio verrà posta particolare attenzione a:

#### *Settore Informatico*

##### – Bioinformatica:

- Hardware: sviluppo dell'infrastruttura informatica dell'ISS per poter rispondere in maniera adeguata alle esigenze che si stanno manifestando nello sviluppo della bioinformatica e delle biobanche. In particolare sarà necessario implementare l'infrastruttura riguardante la memorizzazione delle informazioni, delle grandi moli di

- dati prodotte nonché la capacità trasmissiva per consentirne la gestione e la condivisione tra i ricercatori.
- Software: si metterà a disposizione software, in particolare *open source*, per l'elaborazione dei dati raccolti e verranno implementati, ove necessario, nuovi programmi per rispondere alle specifiche esigenze che eventualmente si manifesteranno.
  - Autenticazione: al fine di facilitare la collaborazione e la condivisione dei dati si implementerà un sistema di autenticazione federata, Shibboleth, che consente la minimizzazione delle credenziali da utilizzare per accedere alle risorse in rete.
  - Sicurezza: l'accesso alle risorse avverrà attraverso l'estensione dell'autenticazione forte tramite *smart card* o utilizzo del *token one time*. La sicurezza dei dati sarà garantita attraverso la loro criptazione, sia in fase di memorizzazione che in fase di trasmissione.
  - Biobanche: sono allo studio diversi tipi di software per la gestione delle biobanche, sia a livello locale che centralizzato.
  - Sistemi *expert* si sta sviluppando un "sistema esperto" per il reperimento delle informazioni in particolare in ambito diagnostico per facilitare le diagnosi, specialmente di patologie poco diffuse.
  - CMS, migrazione *Content Management System* e del relativo *BackOffice* su una piattaforma che sia perfettamente integrata nella realtà aziendale, aderente alle necessità comunicative presenti e future e sufficientemente malleabile da poter consentire lo sviluppo di progetti di hosting, housing e comunicazione per conto terzi, con i relativi benefici economici.
  - VOIP: proseguirà la diffusione del VOIP in ISS per facilitare la gestione della telefonia e nell'ottica della riduzione dei costi.
  - Proseguirà il processo di consolidamento dell'infrastruttura hardware attraverso l'utilizzo di *blade server* e di sistemi di virtualizzazione. È programmata l'attività di aggiornamento del sistema di posta elettronica e dei database server.

#### Settore Biblioteca

- Recupero catalografico e valorizzazione del fondo libri rari della Biblioteca mediante la catalogazione informatizzata degli oltre 1.000 volumi appartenenti al fondo rari e delle acque minerali e digitalizzazione di circa 5.000 immagini dei frontespizi e delle pagine più significative dei volumi e successiva realizzazione di un DVD e di un prezioso volume a stampa con tiratura di 1.000 copie.
- Bibliosan, Progetto del Ministero della Salute, che vede coinvolti ISS, ISPESL, IRCCS; Istituti Zooprofilattici. Tre finalità: i) creazione di un catalogo unico dei periodici; ii) scambio dei documenti tra i partner; iii) realizzazione di una rete per l'accesso condiviso alle risorse elettroniche (periodici, basi dati, e-book). Dal 2007 Bibliosan è evoluto in "Sistema" che può contare su di un finanziamento annuale da parte del Ministero per l'acquisto di risorse elettroniche condivise dagli oltre 50 partner. La Biblioteca dell'Istituto è il fulcro dell'intero sistema, mentre all'Istituto stesso sono attribuite le funzioni di centro amministrativo di riferimento e gestione delle risorse.

#### Documentazione

- Ethicsweb è un progetto finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del VII Programma Quadro, con l'obiettivo di creare un centro di documentazione in etica delle scienze.

- Bioetica Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della Bioetica tramite un sistema elettronico integrato. Oltre al mantenimento del sito <http://www.sibil.iss.it> e all'aggiornamento della banca dati di bioetica <http://www.bioetica.iss.it>, la prima in Italia e, a tutt'oggi, l'unica nel suo genere poiché considera tutta la letteratura scientifica italiana, pubblicata nel campo, a partire dal 1995, il progetto si pone come obiettivi:
  - Diffondere tra gli operatori dell'SSN, i ricercatori, i cittadini la conoscenza delle problematiche emergenti in bioetica e incoraggiarli alla consultazione del portale realizzato dall'ISS.
  - Revisionare e aggiornare le note d'ambito (definizioni dei termini) del Tesaurus italiano di Bioetica; revisionare e aggiornare il Tesaurus stesso; completare la sua traduzione in inglese; inserirlo nell'ambito di progetti di *thesauri* multilingue.
  - Inserire la banca dati all'interno di un sistema europeo integrato di diffusione e ricerca dell'informazione nel campo della bioetica.
- Portale delle LINEE GUIDA italiane in medicina. L'obiettivo è quello di realizzare il censimento, la raccolta e la catalogazione delle linee guida italiane relative alla biomedicina, prodotte da ASL, ospedali, società scientifiche o da enti governativi e di ricerca, presenti in Internet in formato elettronico. Il progetto ha realizzato un prototipo di banca dati, e implementerà un sito web con funzione di portale di accesso a tutte quelle risorse che attualmente sono disperse e non ricercabili univocamente.
- MeSH. Costituiscono il vocabolario di oltre 25.000 termini, prodotto e gestito dalla *National Library of Medicine* (NLM). La traduzione italiana del *thesaurus Medical Subject Headings* (MeSH), realizzata nell'ambito di una collaborazione tra l'ISS e la NLM di Bethesda, è consultabile gratuitamente dal 2004 sul sito dell'ISS ([www.iss.it/site/mesh](http://www.iss.it/site/mesh)), attraverso un'interfaccia web appositamente creata. Dal 2009 l'interfaccia consente anche la ricerca e visualizzazione dei sinonimi del descrittore principale già tradotti (circa 13.000). Ogni anno è pubblicata una versione aggiornata dei MeSH. I nuovi descrittori previsti per l'anno 2009 sono oltre cinquecento. Il sito deve essere aggiornato annualmente con l'inserimento dei nuovi descrittori e della relativa traduzione. Continua anche l'attività di traduzione dei sinonimi (in totale oltre 100.000) per consentire un migliore recupero dell'informazione, attraverso una pluralità di punti di accesso. Inoltre deve essere effettuata la revisione di vaste aree tematiche, come ad esempio la categoria C (Patologie), secondo gli sviluppi della terminologia scientifica.

#### Settore Attività editoriali

- Sviluppo di un archivio fotografico digitale dell'ISS. Nel più ampio disegno di recupero del patrimonio storico, questo progetto intende organizzare in modo sistematico il patrimonio fotografico dell'ISS rappresentato da collezioni provenienti da diversi laboratori dell'ISS. L'obiettivo è quello di pervenire ad una sistemazione razionale dell'archivio (originali e immagini digitalizzate) e alla produzione di un articolato catalogo, con una vasta gamma di possibilità di successivo utilizzo, mostre e altre iniziative scientifico-didattiche, pubblicazioni a tema, immissione in rete, ecc.
- Storie e memorie di un ente di ricerca. I protagonisti silenziosi dell'ISS raccontano. Questo progetto intende ricercare e selezionare testimonianze e materiale potenzialmente utile a documentare l'evoluzione storico-scientifica e culturale di un ente di ricerca e della società stessa attraverso fonti diverse: documentazione e fotografie possedute dall'ente, o facenti parte di collezioni private, di archivi istituzionali o di altri enti che hanno collaborato con l'Istituto; interviste a persone di rilievo nella vita dell'ente, che hanno avuto un ruolo capofila per determinate attività, non necessariamente di rilevanza scientifica, ma anche solo di supporto alla ricerca o alla struttura organizzativa dell'ente.

Al fine di organizzare e rendere disponibile il materiale e le testimonianze raccolti sarà utilizzata una teca multimediale, appositamente creata, contenente immagini, filmati, poster, fotografie di strumenti scientifici e altri oggetti di interesse storico-documentario.

- NECOBELAC, una rete di collaborazione tra Europa, America Latina e Caraibi per favorire la produzione e diffusione di informazioni scientifiche nel settore della salute pubblica. Questo progetto triennale (2009-2011) finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del VII Programma Quadro nell'Area "*Science in Society*", e coordinato dall'ISS, intende stabilire una rete di collaborazione fra Europa, America Latina e Caraibi al fine di promuovere un'attività di formazione in materia di scrittura scientifica e di diffusione delle informazioni secondo i nuovi paradigmi di comunicazione basati sull'accesso aperto (*Open Access*).

## UFFICIO PER LE RELAZIONI ESTERNE

L'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. I corsi sono realizzati in collaborazione con Regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

L'attività dell'Ufficio sarà, come nel precedente triennio, caratterizzata da un continuo processo di razionalizzazione e riorganizzazione dei progetti e delle iniziative impostate sulla base di criteri di funzionalità ed economicità.

In particolare, dato il cospicuo ammontare di finanziamenti relativi ai singoli progetti gestiti dall'Ufficio, che rappresenta, all'interno dell'ISS, l'elemento di maggiore attrazione per committenza esterna variamente orientata (principalmente su azioni di assistenza tecnica internazionale e di realizzazione di progetti formativi di particolare rilievo istituzionale) verrà aggiornata e modulata di conseguenza l'organizzazione amministrativa e gestionale dell'Ufficio stesso. In questo senso, acquistano particolare interesse le attività riconducibili alla creazione della scuola di sanità pubblica virtuale, più oltre descritta, e le attività condotte da una sezione specifica dell'URE dedicata alla progettazione e gestione di progetti internazionali, in collegamento a rete sia con le strutture interne dell'ISS che con quelle dell'SSN, attraverso un rapporto privilegiato con le amministrazioni decentrate e con gli enti della ricerca e della formazione istituzionale (IRCCS e università), in piena coerenza con il mandato dell'Ufficio, rappresentato dai regolamenti e dalle norme che regolano l'ISS.

Le quattro fondamentali direttrici di sviluppo che si prefigurano sono, anche per il triennio 2009-2011, le seguenti:

- *Formazione: sviluppo modulare della scuola di sanità pubblica virtuale, all'interno della quale troveranno piena realizzazione le seguenti azioni prioritarie*
  - Progettazione e realizzazione diretta: con la ormai piena applicazione e periodico aggiornamento del sistema tariffario, verranno indicati gli obiettivi economici da conseguire annualmente per il recupero dei costi sostenuti dal funzione formativa istituzionale. L'URE applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO in vigore e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale ECM. La formazione a distanza, nelle sue diverse tipologie, continuerà a caratterizzare in maniera incisiva l'attività specifica dell'URE. A tale scopo, verrà ulteriormente sviluppata e aggiornata l'esistente piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno rinnovate (o attivate) le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei curricula formativi dell'ISS. Continueranno le attività specifiche di formazione a distanza su commissione esterna.
  - Supporto e assistenza ad altri centri di responsabilità interni: verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e

del manuale di certificazione adottato dall'ISS opportunamente aggiornato alla recente norma UNI EN ISO 9001:2008.

– *Attività convegnistica e attività di servizio*

Il sistema di monitoraggio e gestione della qualità, secondo le procedure ISO utilizzate per la certificazione degli eventi formativi, continuerà, come nel precedente triennio, ad essere applicato anche alle manifestazioni convegnistiche. Dal punto di vista strutturale, verrà mantenuta e aggiornata la dotazione delle zone di Via Gianò della Bella. Saranno, infine, impostati i piani di recupero degli spazi dedicati alla formazione e di una zona espositiva museale comune. Quest'ultima, in particolare, verrà totalmente reimpostata anche relativamente ad ipotesi di conservazione e recupero del passato, adottando tecnologie digitali anche per la presentazione al pubblico esterno, attraverso l'integrazione con i dispositivi della scuola di sanità pubblica virtuale, avvalendosi della collaborazione della *National Library of Medicine* statunitense.

– *Attività internazionali*

Continuerà e verrà potenziato l'intervento dell'ISS nelle aree di maggiore interesse politico, tecnico e scientifico per l'Italia: bacino del Mediterraneo, Medio Oriente e Africa subsahariana. Per quanto concerne le collaborazioni con i Paesi industrializzati, sarà verificata la possibilità di creazione in ISS di un sito *mirror* della *National Library of Medicine* statunitense, avendo acquisito la licenza d'uso dello *Human Visible Body Project*. Sarà perfezionato lo sviluppo del laboratorio congiunto per lo studio delle emergenze complesse con l'Università di Harvard e, infine, saranno attivati corsi master di assistenza allo sviluppo delle capacità manageriali in Paesi partner in collaborazione con la McGill canadese.

– *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

Verranno realizzati i progetti di ricerca corrente e di ricerca finalizzata affidati all'Ufficio; saranno implementati i progetti di ricerca e intervento attivati con finanziamenti MAE, UE, WHO e Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Verranno particolarmente sviluppati progetti di trasferimento tecnologico relativi alla telematica applicata alla medicina e alla sanità pubblica, sia sul versante nazionale, con progetti dedicati al collegamento con il domicilio di pazienti affetti da patologie prevalenti, con località isolate, con la medicina del territorio. Si continuerà il processo di sperimentazione e successiva applicazione di nuove forme associative con partner pubblici e privati.

## UNITÀ DI BIOETICA

L'attività istituzionale comprenderà sia il proseguimento di attività in corso, sia nuove attività.

Proseguiranno incarichi presso commissioni e comitati. Tra gli incarichi attualmente in corso si possono ricordare ad esempio: il Gruppo Misto CNB-CNBBBSV (Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita) della Presidenza del Consiglio dei Ministri; la Commissione di esperti per la revisione periodica della lista delle patologie per le quali l'uso delle cellule staminali a scopo trapiantologico è scientificamente comprovata; la Consulta Tecnica Nazionale Trapianti; la Commissione Nazionale per il Trapianto da Vivente; la Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto Incrociato di Rene. Proseguiranno anche gli incarichi come membro di comitati etici (attualmente di cinque istituzioni, tra cui l'ISS e l'ENEA). All'interno dell'ISS proseguirà inoltre l'incarico come membro del Gruppo Interdipartimentale di Oncologia.

Proseguirà l'attività di consulenza per il Presidente dell'ISS, per i direttori di Dipartimenti e Centri Nazionali dell'ISS e anche verso istituzioni esterne. Tra le istituzioni per le quali sono in corso attività di consulenza vi sono, ad esempio: il Consiglio Superiore della Magistratura e il Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Molti dei progetti di ricerca in corso proseguiranno nel triennio in esame. In alcuni tra questi l'Unità di Bioetica ha il ruolo di responsabile, mentre in altri è partecipante.

Tra i progetti per i quali è programmato un impegno consistente nel prossimo periodo vi sono:

- La responsabilità dell'Unità Operativa di Bioetica nell'ambito del Programma 1 di "Alleanza Contro il Cancro". L'Unità di Bioetica elaborerà documenti sugli aspetti di etica della sperimentazione clinica in oncologia che saranno diffusi tra i comitati di etica e tra gli sperimentatori. Nell'ambito di "Alleanza Contro il Cancro", inoltre, l'Unità di Bioetica già collabora con la Rete Nazionale Biobanche per l'Oncologia (afferente al Programma 2).
- La responsabilità del Gruppo di Lavoro 4 ("Etica") nell'ambito del *Workpackage* 8 del progetto "EATRIS: The European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine". Il compito affidato all'Unità di Bioetica è inserito in un'attività di promozione dell'armonizzazione delle normative in ambito europeo. L'aspetto maggiormente innovativo del compito assegnato all'Unità di Bioetica riguarda il fatto che, mentre sono stati finora studiati in profondità gli aspetti di etica della sperimentazione clinica a partire dalla fase I alla IV, un'attenzione assai minore è stata dedicata agli aspetti di etica della sperimentazione clinica fino al passaggio sull'uomo incluso ("first in man").
- La responsabilità dell'Unità Operativa di Bioetica del progetto "Revisione della nosografia degli stati vegetativi: applicazione di metodiche di analisi del comportamento a soggetti in coma e stato vegetativo". Le finalità principali dell'attività dell'Unità di Bioetica sono l'identificazione e lo studio dei principi di etica per la sperimentazione con pazienti in stato vegetativo persistente, nonché la proposta di criteri operativi da adottare sia per la valutazione (da parte dei comitati di etica) delle sperimentazioni proposte, sia per la loro esecuzione (da parte dei medici ricercatori).
- La partecipazione all'"*Italian/Canadian GE3LS collaboration: Joint Italian-Canadian Partnership on Ethical, Environmental, Economic, Legal and Social Issues Related to Genomics Research*" il cui coordinamento è affidato alla *Queen's University* di Kingston (Canada) e al Centro per la Scienza, la Società e la Cittadinanza di Roma. Il progetto

coinvolge un network multidisciplinare di centri e istituzioni in varie Nazioni con competenze in vari settori: genetica, etica, diritto, scienze sociali, filosofia, economia. Lo scopo è uno studio, in una prospettiva internazionale, sulle implicazioni etiche, ambientali, economiche, legali e sociali della ricerca scientifica nel settore della genetica finalizzata alla salute umana. L'Unità di Bioetica contribuirà alla redazione di un volume con criteri guida di riferimento per la conduzione di ricerche nel settore della genetica. Tramite i due Centri coordinatori saranno inoltre offerti servizi di consulenza per coloro che avviano nuovi progetti di ricerca nel medesimo settore.

- La partecipazione al *Data and Safety Monitoring Board* del progetto “Antipsicotici e demenza di Alzheimer: una sperimentazione clinica multicentrica a lungo termine” (AdCare).
- La partecipazione al *Data and Safety Monitoring Board* del progetto “Studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco sugli effetti dell’uso combinato di sali di litio e riluzolo nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA)” (ELIOS).

È prevista un’attività didattica nel settore della bioetica, già in atto da vari anni. L’attività didattica è realizzata mediante: direzione scientifica di corsi nell’ambito delle attività formative dell’ISS, partecipazione a corsi organizzati da altre strutture, incarichi di docenza universitari, lezioni occasionali in corsi in altre sedi, pubblicazioni scientifiche divulgative. La direzione del corso dell’ISS “Etica della ricerca scientifica: studi clinici, di popolazione, genetici” sarà condivisa con il CNESPS. L’attività didattica in ambito universitario si realizza anche con l’incarico di relatore in tesi di laurea e di dottorato su temi di bioetica. Tra i nuovi inviti, che impegneranno nei prossimi mesi, vi è un’attività di docenza nell’ambito dell’*European School of Transfusion Medicine*.

Dalle attività scaturirà anche la pubblicazione di lavori scientifici. Nel triennio precedente l’Unità di Bioetica ha pubblicato oltre 100 lavori scientifici (capitoli di libri e articoli in riviste, tra cui: *The Lancet*, *British Medical Journal*, *Bulletin of the World Health Organization*, *European Journal of Epidemiology*, *Journal of Public Health*. Sono in stampa lavori in: *The Lancet Neurology*, *Social Science and Medicine*, *The American Journal of Bioethics* e altre riviste di rilevanza internazionale).

Proseguirà inoltre l’attività di revisore, su temi di bioetica, per riviste di rilevanza internazionale.

## RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DELL'ISS NEL TRIENNIO 2006-2008

Le Figure 6-13 rappresentano in sintesi le attività dell'ISS nel triennio 2006-2008.

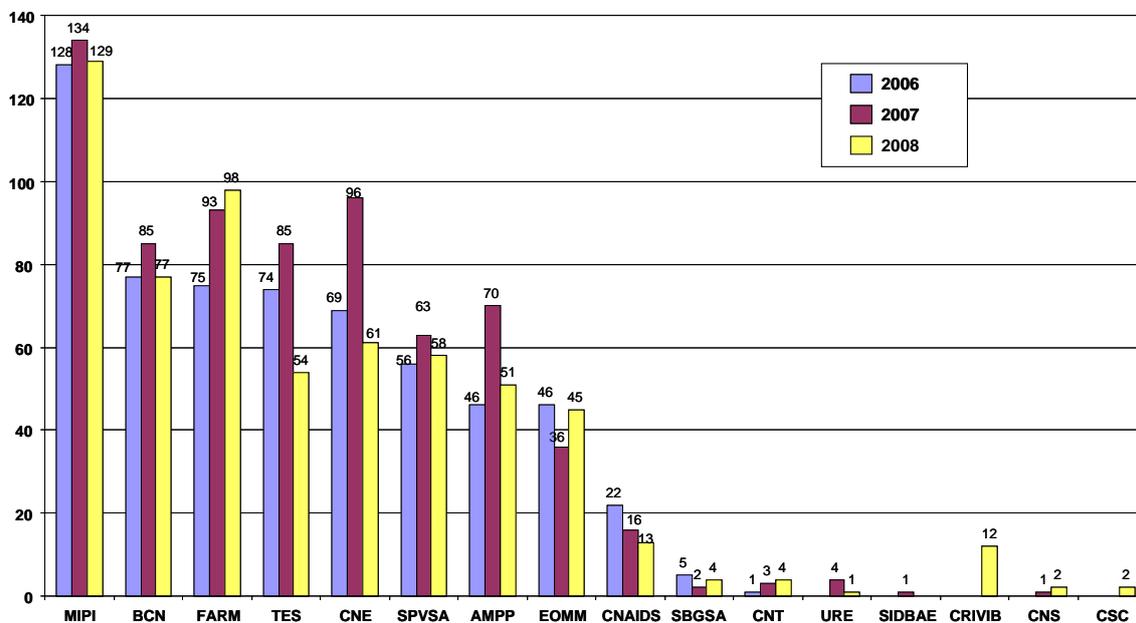


Figura 6. Pubblicazioni indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

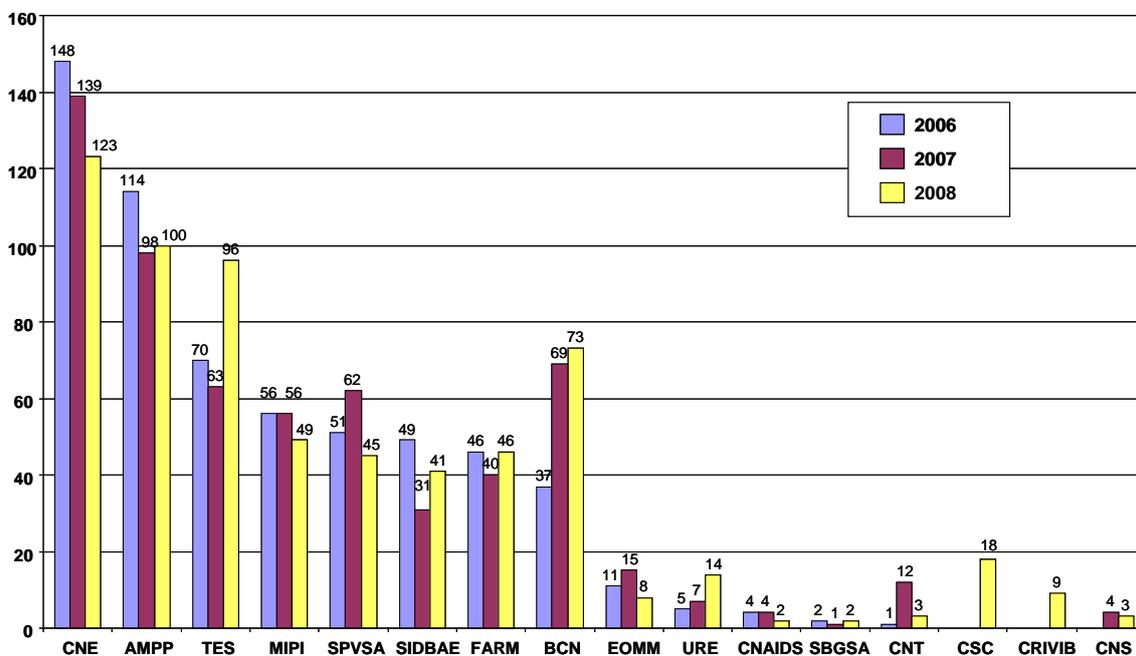


Figura 7. Pubblicazioni non indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

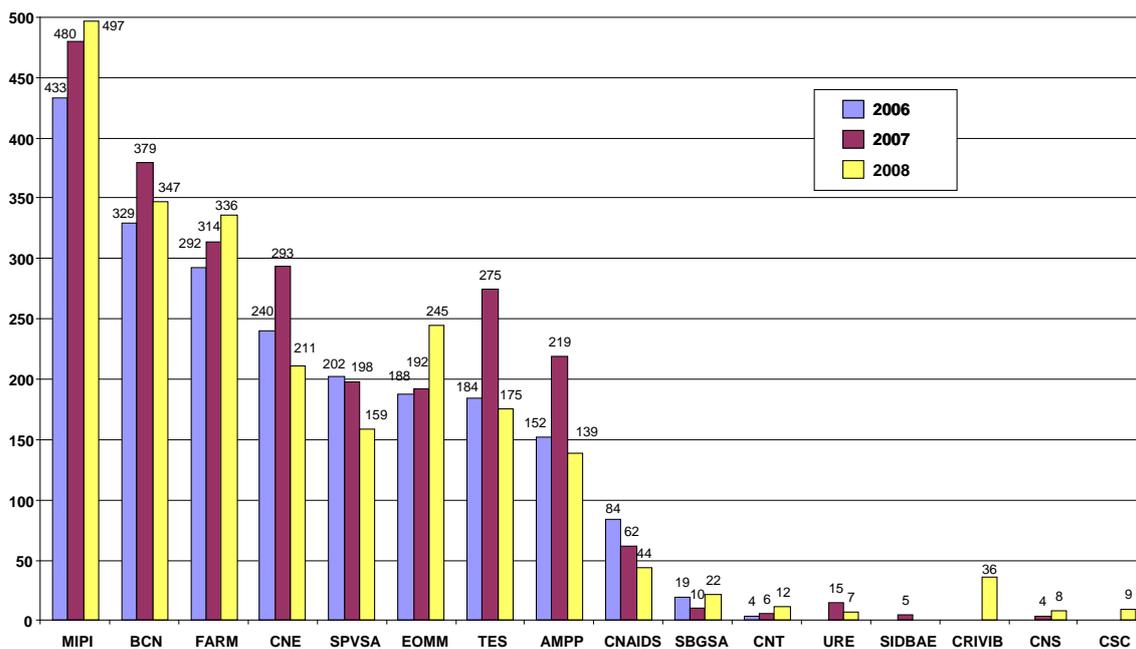


Figura 8. Impact factor diviso per Dipartimenti, Centri e Servizi

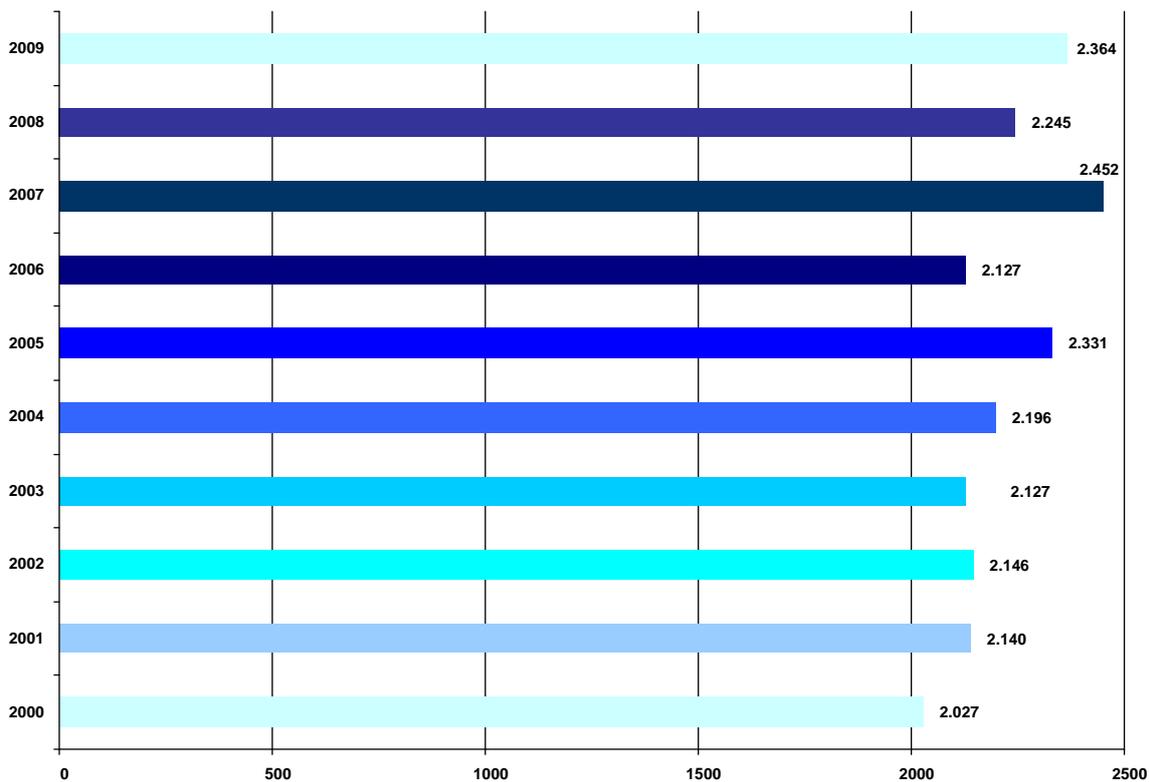


Figura 9. Impact factor totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2005

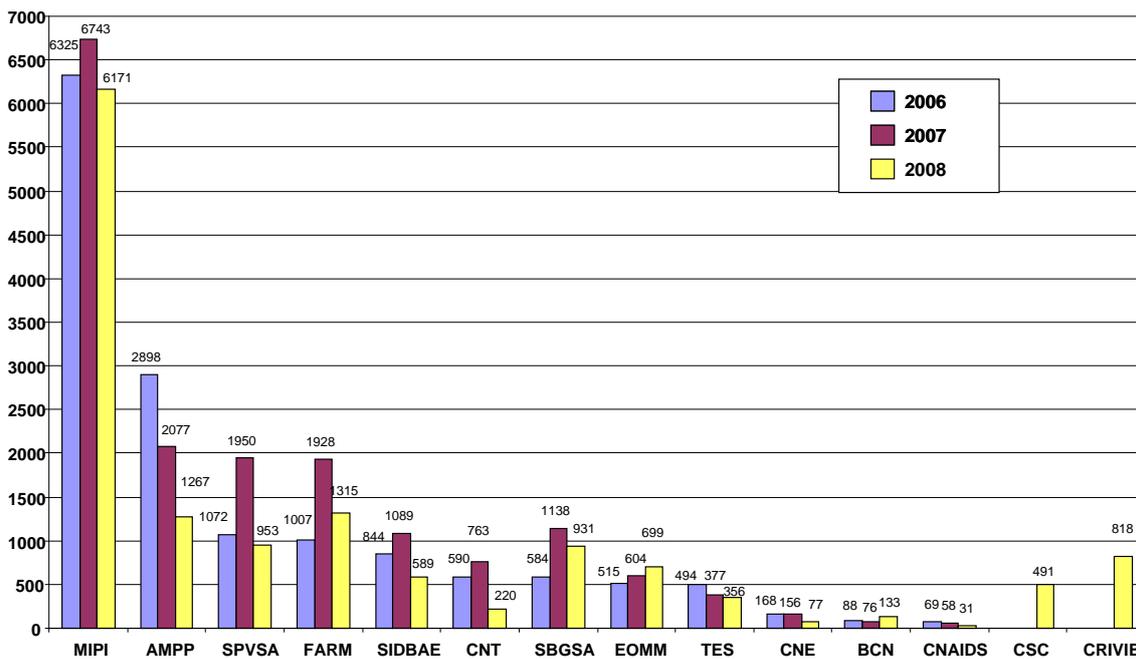


Figura 10. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

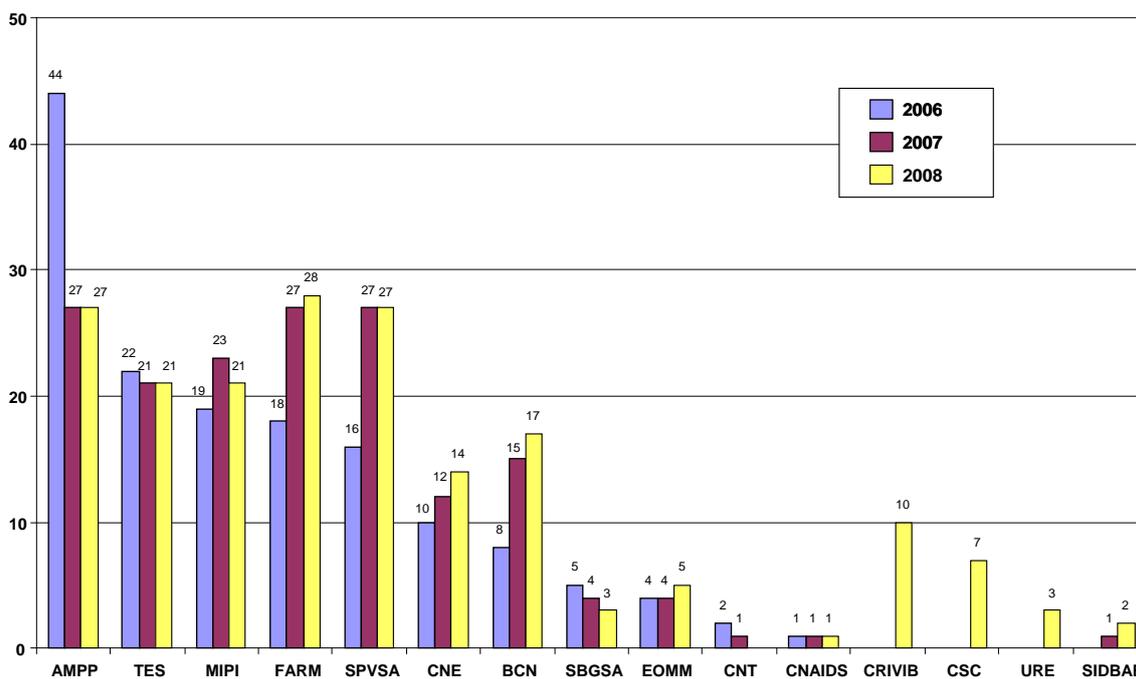


Figura 11. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

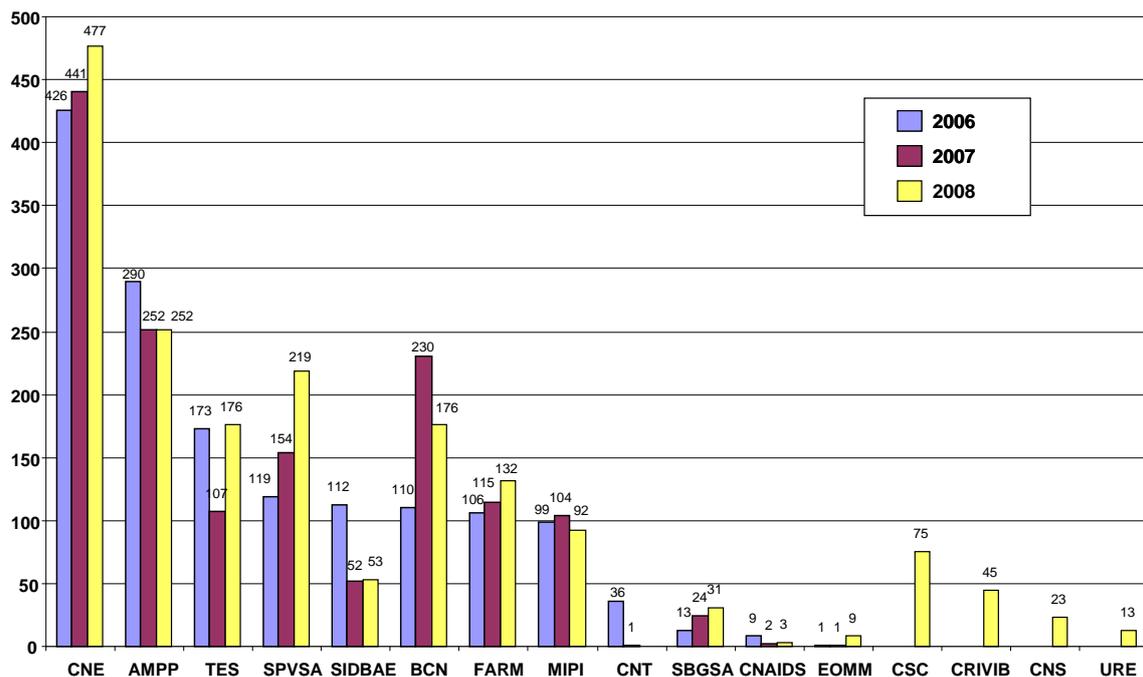


Figura 12. Corsi cui hanno partecipato ricercatori dell'ISS in qualità di docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

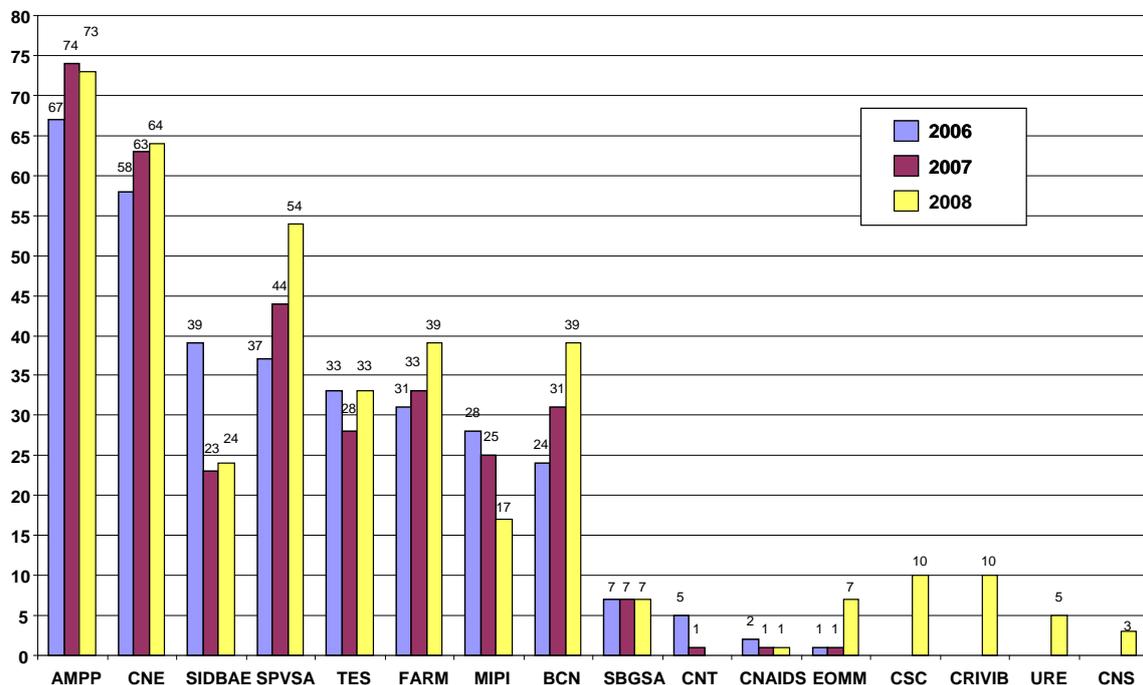


Figura 13. Ricercatori dell'ISS come docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi



**Progetti speciali**



## 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'ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha consentito nel 2006 il finanziamento di 82 progetti di ricerca. I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia;

- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati.

### **Piano triennale**

Nel corso del 2009 verranno continuate e completate le attività previste nell'ambito dell'accordo.

In particolare:

- Ogni responsabile di progetto concluderà la parte di ricerca con elaborazione dei dati ottenuti; invierà la relazione scientifica conclusiva all'ISS; provvederà ad elaborare manoscritti da sottoporre a riviste scientifiche per la loro pubblicazione.
- Il Centro Nazionale Malattie Rare provvederà a:  
organizzare il Meeting finale all'ISS (novembre 2009), durante il quale tutti i responsabili scientifici saranno invitati a presentare alla comunità scientifica i principali risultati ottenuti nell'ambito del progetto finanziato.
- Raccogliere e pubblicare le relazioni scientifiche conclusive in un volume *ad hoc* (es. Rapporti Istisan).
- Infine, i risultati intermedi di alcuni progetti selezionati verranno presentati nella Sessione "*Rare diseases: from pathogenesis to treatment*" tenutasi nell'ambito del Convegno "*Report Meeting Italy-USA collaborative programme*" (ISS, 15-16 aprile 2009).

### **Oncologia**

- *La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie*

Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche in *high-throuput* come il *Reverse Phase Microarray*.

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Prof. Liotta e Petricoin presso la *George Mason University* (GMU) e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS. L'analisi proteomica comparativa dei tessuti dei pazienti affetti da neoplasie rispetto a quelli di soggetti sani ha aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica).

Il Programma prevede una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione dello stesso: creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici per il reclutamento dei pazienti e dei controlli; creazione di una Biobanca nazionale per lo stoccaggio del materiale biologico raccolto; creazione di un data base informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti; formazione di

personale altamente specializzato mediante l'assegnazione di borse di studio a giovani ricercatori italiani per il loro addestramento negli Stati Uniti; creazione di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e dell'efficienza di traduzione di specifici RNA messaggeri. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e la specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto in campo oncologico.

Dati recenti hanno messo in evidenza la capacità dei miR di svolgere ruoli funzionali più complessi rispetto a quello inizialmente proposto di repressori post-trascrizionali, mediante legame con specifiche sequenze presenti nel 3'UTR. I miR sembrano anche in grado di attivare l'espressione genica in fasi specifiche del ciclo cellulare, nonché di legare siti localizzati nel 5'UTR o nelle sequenze codificanti del mRNA, espandendo in questo modo il loro meccanismo di azione. Infine sono stati individuati dei miR localizzati nel nucleo e capaci di regolare la trascrizione genica.

L'idea che i microRNA siano implicati nel processo di formazione e di progressione tumorale è ormai ben consolidata, tuttavia a causa della complessità del sistema di regolazione messo in atto dai microRNA, lo studio del ruolo funzionale dei singoli microRNA nei diversi tumori rappresenta un fronte della ricerca ancora solo parzialmente conosciuto.

## Piano triennale

– *La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie*

- Completamento raccolta sieri

Si procederà al raggiungimento del target previsto per la raccolta di sieri (11.000 campioni) da parte dei diversi Centri, nonché alla relativa spedizione e stoccaggio presso la Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e all'immissione dei dati delle schede cliniche nel database presso l'ISS da parte del Coordinamento.

- Validazione di nuovi marcatori diagnostici e prognostici

Gli studi di Sieroproteomica hanno evidenziato la presenza di alcuni biomarcatori espressi in modo differente nel siero di soggetti affetti da tumore rispetto ai controlli. Su tali potenziali marcatori tumorali saranno svolti studi di validazione su larga scala. Se confermati, questi marcatori potranno essere utilizzati come nuovi strumenti per la diagnosi precoce dei tumori.

- Sviluppo di nanotecnologie per l'identificazione dei biomarcatori

Grazie al lavoro svolto dai ricercatori presso la GMU è stato possibile sviluppare un dispositivo nel campo delle nanotecnologie costituito da nanoparticelle ingegnerizzabili in grado di "catturare" piccoli peptidi dalle caratteristiche desiderate presenti in fluidi biologici. Nel corso del prossimo triennio, si procederà all'analisi sistematica dei sieri raccolti utilizzando questa nuova biotecnologia, del tutto innovativa, grazie alla quale potranno essere scoperti nuovi marcatori tumorali.

- Validazione di bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci innovativi

Gli studi di Fosfoproteomica hanno evidenziato vie di trasmissione del segnale differentemente attivate nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti sani, e nelle cellule

staminali tumorali rispetto a quelle differenziate. Sarà ora necessario proseguire con la conferma sul ruolo dei *pathway* identificati nei diversi tumori e nelle diverse sottopopolazioni cellulari esaminate.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

Sono state condotte analisi di espressione genica mediante *microarray* su numerosi campioni di cellule staminali neoplastiche ottenute da glioblastoma, melanoma e carcinoma del polmone. Sulla base dei risultati ottenuti, gli studi continueranno attraverso lo studio funzionale di singoli microRNA e dei loro geni target, specificamente coinvolti nell'insorgenza e/o progressione tumorale. In particolare, lo studio dei microRNA sarà affrontato nei progetti di seguito riportati.

- MicroRNAs ed ematopoiesi

Sulla base dei dati ottenuti dallo studio di espressione dei microRNA nei singoli *lineage* ematopoietici (eritroide, megacariocitario, granulocitico e monocitico) generati a partire da colture di progenitori CD34+, verrà valutata l'espressione del trascrittoma e del miRNoma. Il differenziamento verrà considerato come un passaggio dallo stato iniziale instabile (cellule CD34+) allo stato finale stabile (cellule differenziate). In quest'ottica il cancro può essere visto come un blocco della normale traiettoria e i profili di espressione possono essere utilizzati per diagnosi, prognosi e terapie mirate.

- MicroRNAs nel carcinoma prostatico

Il *cluster* miR-15a/miR-16-1 è spesso deletato, particolarmente nelle forme avanzate di tumore della prostata. Le indagini finora condotte suggeriscono che in questo modello cellulare i due microRNA agiscono da soppressori tumorali, attraverso il controllo di molteplici target (Bcl-2, ciclina D1, Wnt-3a). Gli studi futuri determineranno l'effetto del *knockdown* del *cluster* miR-15a/miR-16-1 in termini di sopravvivenza, proliferazione e invasività cellulare, nonché nella tumorigenesi in topi NOD-SCID. Viceversa, si procederà alla valutazione dell'effetto del ripristino dell'espressione di miR-15a/miR-16-1 in cellule prostatiche neoplastiche. Queste indagini possono costituire la base per future terapie molecolari nel carcinoma della prostata.

- Il circuito PLZF-miR-146-CXCR4: ruolo nella leucemie mieloidi acute

Il controllo esercitato dal PLZF (*Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger*) sull'espressione del miR-146a rappresenta una tappa fondamentale nella regolazione del CXCR4 durante la proliferazione delle cellule MK normali e delle cellule leucemiche mieloidi. Il ruolo funzionale del circuito soppressorio PLZF - miR-146-CXCR4 verrà esteso allo studio delle leucemie mieloidi acute.

- MicroRNAs nel melanoma

Dopo aver dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222 nel melanoma, si procederà con studi sulla regolazione trascrizionale dei due microRNA su *pathway* coinvolti nella progressione tumorale. Le indagini saranno svolte anche sulla popolazione staminale del melanoma e proseguiranno mediante l'uso di appropriati modelli di tumorigenesi *in vitro* e *in vivo*. Inoltre, nell'ambito di una collaborazione con l'Istituto Rizzoli di Bologna, lo studio sarà esteso alle patologie dell'apparato muscolo-scheletrico, e in particolare al sarcoma. Le cellule di controllo per tali studi saranno rappresentate da colture cellulari omogenee e ben caratterizzate ottenute da cellule staminali mesenchimali (MSCs) CD146+ e già disponibili presso il Dipartimento.

- MicroRNA e glioblastoma multiforme  
Nell'ambito di questo progetto saranno valutati i profili di espressione dei microRNA in cellule staminali tumorali di glioblastoma isolate da pazienti. Saranno effettuati studi funzionali per valutare un possibile utilizzo terapeutico dei microRNA anche in combinazione con trattamenti convenzionali. I risultati saranno validati in appropriati modelli animali.

### **Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica**

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva, inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico, anche su larga scala, sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le Istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro Europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del network WHO per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, *Bacillus anthracis*, e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico "deve" avere e cioè :

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente
- poter essere preparato in grandi quantità
- poter essere conservato e disseminato con facilità
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria)

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all'antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull'agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti gap di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l'ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operativa, in particolare mirati a generare:

- Test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- Farmaci innovativi
- La preparazione laboratoristica ad un eventuale attacco

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti.

La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput* screening di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici.

### **Piano triennale**

L'attività di programmazione di questo speciale progetto, viene riassunta e conglobata nel Progetto "*Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk*" che contiene tutti gli agenti di attacco bioterroristico di classe A, con simile scadenza temporale.

### **Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health***

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze (che includono le malattie neurodegenerative), la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive (tra cui l'infezione da HIV/AIDS) e il tabagismo. L'accordo riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di *partnership* in Paesi terzi finalizzate a ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di quest'accordo, formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali dell'ISS insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol Abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genome Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.*

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University; Public Health Research Institute; Washington University School of Medicine; Rockefeller University; University of Illinois at Chicago; University School of Medicine Boston; Vanderbilt University Medical Center; George Mason University.*

Nel corso del 2006 si è tenuto in ISS un convegno dal titolo "*ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting*" durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell'ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l'ISS e gli NIH. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che sono state

pubblicate a cura dell'ISS ("ISS/NIH Collaborative Programme. 2006 Progress Report Meeting", Rapporti ISTISAN 06/50).

Nel 2007 i progetti esistenti hanno ricevuto ulteriori finanziamenti per continuare a svolgere le ricerche in programma e per proseguire la proficua collaborazione messa in atto anche grazie all'attività svolta in USA da giovani ricercatori provenienti da varie istituzioni nazionali che hanno usufruito di una borsa di studio.

A fine 2008 sono in scadenza i Progetti ISS-NIH, che hanno prodotto straordinari risultati nel campo della biomedicina. Risultati che sono testimoniati non solo dalla produzione di alcuni brevetti ma anche dal numero rilevante di articoli pubblicati su riviste internazionali con elevato *Impact Factor*. Le relazioni finali di tali progetti, con il dettaglio degli esiti raggiunti, dei brevetti e delle pubblicazioni, sono contenute in un volume della serie Rapporti Istisan [Garaci E, D'Addazio C, Giuliano F, ed. Programma di collaborazione ISS-NIH: relazioni conclusive dei progetti. Edizione bilingue / *ISS-NIH Collaborative Programme: final report of the projects. Bilingual edition. Rapporti ISTISAN. 2009;09(5)*].

Ad aprile 2009 l'ISS ospiterà un convegno internazionale nel quale saranno descritti tutti i Progetti ISS-NIH e i risultati raggiunti.

## **Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS**

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la Fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di Fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron ha concluso la Fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica  $\Delta V2$ -Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (*V3 loop*) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: i) produzione di antigeni e di sistemi di *delivery*; ii) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; iii) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; iv) *trial* preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; v) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i *trial* clinici di Fase I; vi) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Gli obiettivi sono stati sostanzialmente raggiunti. In particolare, nel triennio 2005-2008 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 e il DNA di HIV-1 esprime Gag, il DNA e la proteina  $\Delta V2$  Env,

peptidi di HIV-1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti sistemici (MF59) e mucosali (LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel CNAIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e  $\Delta$ V2-Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del CNAIDS.

La sperimentazione preclinica è proseguita utilizzando il modello animale della scimmia (*Macaca fascicularis*). In questo modello animale sono stati condotti tre studi di vaccinazione con Tat ed Env. Nel primo ad un *priming* sistemico con Tat/ $\Delta$ V2-Env (sottocute, con l'adiuvante alum) è seguito un *boosting* mucosale e *challenge* mucosale. Nel secondo si è seguito un approccio inverso, con un *priming* mucosale (intranasale, l'adiuvante LT-K63) seguita da *boost* sistemico (sottocute, con l'adiuvante alum). In un terzo protocollo due *priming* intradermici (ID, 0 e 4 settimane) sono stati seguiti da due richiami sottocute (SC, 24 e 36 settimane). Per i richiami le proteine Tat e  $\Delta$ V2-Env sono state inoculate insieme con l'adiuvante Alum. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo  $\Delta$ V2-Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta$ V2-Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali).

### **Piano triennale**

Il programma è terminato ed è stata finalizzata una bozza per un nuovo accordo fra ISS e Novartis che prevede la prosecuzione degli studi oggetto del precedente accordo il cui scopo ultimo è l'ottenimento di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. In particolare, nel prossimo triennio sono previsti studi *in vitro* volti ad elucidare l'interazione e il legame della proteina Tat con l'Env della Novartis allo scopo di approntare immunogeni di seconda generazione (complessi Tat/Env stabilizzati) che verranno testati in modelli animali (coniglio, *macaca fascicularis*). La bozza di accordo prevede inoltre l'identificazione e il clonaggio di anticorpi anti-complesso generati nel modello del primate non umano.

## **Accordo tra ISS e National Library of Medicine (NLM): formazione medica e servizi sanitari**

Si prevede un'evoluzione strategica della collaborazione secondo due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di

supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale). Uno sviluppo particolare è previsto nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di *trial* clinici virtuali.

Risultati attesi: moduli formativi multimediali evoluti; paziente virtuale e organizzazione sanitaria virtuale approntati e disponibili su portale dedicato; *trial* virtuali impostati e validabili anche attraverso una specifica collaborazione che verrà proposta all'autorità regolatoria nazionale.

Trasferibilità: anche se lo sviluppo digitale non è sottoposto a brevettazione, si definiranno pacchetti di servizio che saranno erogati secondo il nomenclatore tariffario dell'ISS. Quanto sviluppato in *open source* sarà depositato presso il sito del riuso dell'autorità informatica centrale.

### **Piano triennale**

Nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, si prevede l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di *trial* clinici virtuali.

## ***AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)***

È oggi riconosciuto che vaccini basati su combinazione di geni strutturali (Env/Gag/Pol) e geni regolatori (Tat/Rev/Nef) promettono di contenere la replicazione virale e di bloccare la progressione clinica dell'infezione poiché sono in grado di indurre risposte immuni cellulari e umorali contro antigeni virali precoci e tardivi. In tale ambito, la missione del progetto AVIP è quella di sviluppare nuovi vaccini preventivi e terapeutici da utilizzare in *trial* clinici (preventivi e terapeutici) di Fase I in Europa. A questo scopo sono stati inizialmente selezionati quattro candidati vaccinali basati su: i) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol) e ii) stadio di avanzamento dei singoli candidati vaccinali con l'inclusione di studi di efficacia in modelli preclinici. Il rationale e l'obiettivo di questi vaccini è l'induzione di risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, assicurino il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV ad individui sani. Questa strategia sarà utilizzata sia in approcci preventivi che terapeutici che prevedono la combinazione di geni e prodotti genici sia regolatori che strutturali. Nel corso di AVIP, è stato sviluppato un nuovo immunogeno basato sul gene ENV di HIV-1 delecto della regione V2 (DV2-Env). Questa modificazione è stata dimostrata essere capace di permettere l'esposizione di epitopi immunogenici che sono conservati tra i diversi sottotipi virali e di indurre anticorpi neutralizzanti contro diversi sottotipi di HIV-1. Questo dovrebbe impedire la selezione o la comparsa di mutanti virali non più controllabili dal sistema immune.

In particolare, la formulazione dei candidati vaccinali selezionati dall'AVIP si basa su due strategie fondamentali. In un primo approccio il vaccino è costituito da una proteina regolatoria (Tat o Nef) e una proteina strutturale (Env V2 delecto – deltaV2 Env).

1. Tat ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con proteina)
2. Nef ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con vettori virali e proteina).

Lo scopo di questa combinazione è quello di valutare il contributo del singolo gene regolatore nell'indurre immunità protettiva sia di tipo cellulare che umorale (anticorpi neutralizzanti).

Un secondo approccio che vuole mimare il vaccino basato sul virus vivo attenuato, considera invece la combinazione di molteplici proteine sia strutturali che regolatorie.

3. Multi-HIV antigeni/epitopi [geni *rev*, *tat*, *nef*, *gag* (p17, p24), e più di 20 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH).

4. HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (*nef*, *rev*, *tat*, *gag*, *rt*, *env*).

L'analisi comparativa dei *trial* preclinici e clinici di Fase I di questi candidati vaccinali ha permesso di selezionare i candidati vaccinali da valutare in *trial* clinici di Fase II/III nell'ambito di una *partnership* tra Europa e Paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Tra gli scopi generali del progetto vi sono anche le attività di formazione e trasferimento tecnologico considerate come preparatorie per studi clinici di fase avanzata da condurre nel prossimo futuro in Europa e nei Paesi in via di sviluppo. Il Consorzio AVIP è costituito da 20 centri di ricerca di provata esperienza e professionalità appartenenti a diversi Paesi europei (Italia, Germania, Francia, Finlandia, Svezia, Regno Unito) e al Sudafrica.

Il Consorzio è governato da una *Steering Committee* che, a sua volta, si avvale di un *Advisory Board* e *Monitoring Committee*, i cui membri sono esperti internazionali. Inoltre, l'AVIP pone particolare enfasi in programmi di educazione e ha creato l'"AVIP International School" a cui concorrono centri europei e sudafricani il cui compito principale è quello di educare giovani ricercatori e di armonizzare e standardizzare procedure e altri aspetti associati allo sviluppo di vaccini e alla conduzione di *trial* clinici.

L'AVIP sinergizza con le proprie risorse economiche e scientifiche con altri progetti nazionali e internazionali già esistenti quali: i) Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV), ii) Agenzia svedese per lo sviluppo e cooperazione (SAREC)/SIDA, iii) programmi bilaterali con Paesi in via di sviluppo (Italia-Sudafrica, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e Network europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN).

## Piano triennale

Sulla base dei risultati raggiunti il progetto AVIP è stato prorogato dalla competente Commissione Europea, fino al gennaio 2010. Pertanto le attività previste nell'ambito del progetto AVIP sono:

- Procedere alla produzione GMP dei Tat e deltaV2 Env e, quindi, completare tutti gli step necessari (preparazione di dossier includenti dati sulla qualità, farmacologia e tossicologia dell'antigene vaccinale in modelli preclinici) per l'approvazione da parte delle Agenzie regolatorie del candidato vaccinale di combinazione per l'uso nell'uomo; preparare protocolli per i *trial* clinici nell'uomo in Europa e in Africa. È stato inoltre presentato un progetto europeo (AVIP-TEV) per la sperimentazione clinica di Fase I di questo candidato nei Paesi in via di sviluppo.
- Completare il follow-up di pazienti arruolati nei *trial* clinici di AVIP che hanno già dimostrato la loro innocuità e immunogenicità (HIV Tat, HIV Nef, deltaV2 Env).
- Continuare il follow-up delle scimmie *cynomolgus* inoculate con SHIV-1157ipd3N4 di *clade* C al fine di valutarne la patogenicità *in vivo* e quindi di preparare uno stock di virus da utilizzare come *challenge* in protocolli di vaccinazione con proteine Tat e DV2-Env di *clade* C.
- Continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità del candidato selezionato (Tat ± deltaV2 Env) di indurre risposte immuni umorali e cellulari capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei Paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di

iniziare/programmare *trial* clinici preventivi/terapeutici di Fase I/II in Italia e in Sudafrica come studio preliminare per futuri *trial* clinici di Fase IIA/III nei Paesi in via di sviluppo.

- Continuare la partecipazione a “*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)*”, provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle SOP per la standardizzazione della conduzione dei *trial* e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari Paesi coinvolti.
- Per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazioni cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, si continuerà la loro armonizzazione secondo comuni pratiche di GCP (*Good Clinical Practice – Buona pratica Clinica*) /GLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono: i) definizione di SOP; ii) trasferimento di tecnologie, iii) *training* e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.
- Continuare la partecipazione al Network europeo (EUROPRISE) al fine di: i) contribuire alla generazione e sviluppo di SOP nel modello preclinico del primate non umano e ii) apportare il nostro bagaglio di esperienze nel campo preclinico e clinico al fine di implementare tale network per un vaccino contro HIV/AIDS.

## Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC, viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (ad esempio, i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del DL.vo n. 65 del 14/03/2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizione chimica, all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La banca dati delle Sostanze Classificate riporta la classificazione aggiornata di cui all'allegato I della Direttiva 67/548/CEE.

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione

responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/94. Il database, Banca Dati Cancerogeni realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer*, il *Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

La Banca Dati Bonifiche, realizzata in collaborazione con il Reparto "Suolo e Rifiuti" del Dipartimento AMPP e con il Settore I – Informatica del SIDBAE, e di libero accesso sul sito ISS, contiene i valori di riferimento proposti dall'ISS per sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati (DL.vo 152/2006).

La Banca Dati Sensibilizzanti, realizzata in collaborazione con il CRIVIB e con il Settore I – Informatica del SIDBAE e di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali.

### **Piano triennale**

Tutte le Banche Dati prodotte dal CSC saranno riorganizzate all'interno della pagina web del CSC, attualmente in fase di completamento. Per quanto riguarda in particolare l'Archivio Preparati Pericolosi è prevista una ristrutturazione della Banca Dati in collaborazione con il SIDBAE dell'Istituto, con l'obiettivo da una parte di garantire sistemi di sicurezza più adeguati e dall'altra di consentire la registrazione online dei preparati senza passare attraverso il programma Client.

La Banca Dati sulla classificazione delle sostanze sarà anch'essa completamente ristrutturata, dovendo includere le classificazioni ottenute con i nuovi criteri armonizzati stabiliti dal regolamento 1272/2008.

Si procederà anche con il sistematico aggiornamento delle Banche Dati sugli agenti cancerogeni, sugli agenti sensibilizzanti, sulle bonifiche e dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.

## **Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale**

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. Ciò è particolarmente significativo nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca

(Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei farmaci in condizioni GMP. L'attivazione e la prosecuzione di un progetto speciale dell'ISS appaiono particolarmente opportune, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell, finalizzata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazione clinica. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative soprattutto nel settore dell'immunoterapia dei tumori in collaborazione con centri clinici. Altra attività del Centro sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: i) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; ii) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarray* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca pre-clinica in sperimentazioni cliniche nel settore delle bioterapie nell'ambito di attività sia a livello nazionale (azioni di coordinamento relative ai programmi 2 e 3 del progetto "ISS per Alleanza contro il Cancro" previsti dall'art. 3 del DM 21 luglio 2006) che internazionale (partecipazione alle fasi preparatorie per la costruzione delle infrastrutture europee di ricerca nel settore della biomedicina, con particolare riferimento a EATRIS e a ECRIN).

### **Piano triennale**

- *Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati*
  - Sviluppo di procedure per l'espansione su larga scala di cellule NK e di cellule T regolatorie  
La convalida sarà effettuata su prodotti di aferesi da donatori sani. Lo scopo è quello di preparare prodotti cellulari per il trattamento della malattia residua minima in pazienti con leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukemia*, AML) o leucemia linfoblastica acuta (*Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) in studi sperimentali. Tali studi saranno condotti in collaborazione con il Prof. R. Foà (Università Sapienza di Roma).
  - Preparazione di cellule CD34+ da donatori per l'espletamento di trapianti aploidici  
Procedura terapeutica attualmente disponibile solo presso l'Ospedale Bambino Gesù, per cui numerosi pazienti della nostra Regione vengono indirizzati a strutture di altre Regioni. Non presentando caratteristiche di terapia cellulare, questa attività può essere svolta anche prima del riconoscimento dell'idoneità di FaBioCell da parte dell'AIFA,

- previo accreditamento Jacie, attualmente in corso, indispensabile per la collaborazione con centri di trapianto ospedalieri.
- È previsto l'avvio del primo studio clinico basato sull'inoculo intralesionale di IFN-DC dopo trattamento chemioterapico in pazienti oncologici. Il rationale dello studio prevede che gli antigeni tumorali liberati a seguito dell'azione citotossica del chemioterapico vengano catturati dalle IFN-DC inoculate nella lesione, con conseguente induzione di risposta immune antitumorale (vaccinazione *in situ*). Lo studio clinico prevede l'arruolamento di pazienti affetti da melanoma o carcinomi dell'ano o della cervice uterina.
  - *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per Alleanza contro il Cancro) e internazionale*
    - Organizzazione di workshop, corsi e meeting nell'ambito del progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori".
    - Studi di convalida su aspetti specifici di produzione e controllo di prodotti medicinali per bioterapie, in collaborazione con IRCCS e altri istituti e centri a livello nazionale, e con il Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori (NIBIT). Il Dipartimento BCN, coadiuvato da ricercatori appartenenti al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), coordinerà la gestione complessiva di altri programmi nel contesto del progetto "ISS per ACC" (art. 3 DM 21 luglio 2006), con particolare riferimento ai programmi 2 ("reti inter-istituzionali"), 3 (ricerca traslazionale e trials clinici di fase I) e programma 4 (progetti internazionali con particolare riferimento a quelli europei).
  - *Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee*
    - EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), leadership del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*.
    - ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), leadership del WP4: *GMP facilities for biotherapy*.
  - *Attività di ricerca principale nel settore dell'immunoterapia sperimentale*

Saranno continuati e sviluppati studi pre-clinici finalizzati allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia dei tumori, utilizzando diversi tipi di modelli animali murini.

## **Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico**

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco – AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e

IV del vecchio formato). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) sia una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di Collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni ad officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

### **Piano triennale**

Nell'ambito del periodo 2009-2011 il programma relativo al progetto speciale prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso, di recente stipulato con l'AIFA sulla base di quanto avviato/sviluppato con successo sin dal 2002. Tuttavia, il nuovo accordo della fine del 2008 è stato strutturato per tenere in debito conto l'attività specifica che il CRIVIB svolge non solo come coordinamento delle attività ispettive ma anche come supporto tecnico analitico per l'AIFA.

Per quanto concerne l'attività ispettiva, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono medicinali e materie prime con gli ispettori dell'Istituto. In tal senso, sin dalla stipula dell'accordo nel novembre 2008 è stato concordato un programma di formazione di un certo numero di altri ispettori che partendo dal livello di osservatori, secondo le procedure in vigore, possano maturare le competenze richieste in breve tempo e diventare ispettori. Tale attività ha consentito da subito di individuare un certo numero di nuovi osservatori, di confermare l'interesse di alcuni già nell'organico (11 elementi in totale tra coloro che già erano osservatori e alcuni nuovi elementi inclusi di recente) e di ridefinire il ruolo di quanti già in possesso di adeguata esperienza. Inoltre sono stati confermati nei ruoli di ispettore 11 elementi che svolgono la loro attività sulle materie prime e sui prodotti finiti. Tale processo di formazione e di reclutamento ha consentito in maniera rapida di aumentare il numero di potenziali *team leader*, necessari per la formazione dei *team* ispettivi e per aumentare significativamente il numero di ispezioni effettuabili. Per il 2009 sono state pianificate 80 ispezioni (40 ad officine che producono materie prime e 40 ad officine che producono prodotto finito) e tale obiettivo dovrebbe essere raggiunto senza troppi problemi. Nella progettualità del

triennio, tale numero dovrebbe poter salire significativamente anche sino a 120 ispezioni per anno, considerando anche che gran parte degli ispettori reclutati svolge anche altre attività nel settore farmaceutico. Pertanto, obiettivo del triennio in questo settore delle ispezioni è quello di estendere il numero degli ispettori e di fatto delle ispezioni, aumentarne la qualità attraverso una formazione costante, e continuare nel processo di reclutamento di nuovi osservatori a mano a mano che quelli disponibili progrediscono verso lo *status* di *junior* e *senior*.

Verranno in tal senso utilizzati prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI) verrà nuovamente coinvolto nel processo di formazione degli ispettori in un contesto di grande collaborazione e di grande maturità. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso.

È inoltre ovviamente previsto anche per il triennio 2009-2011 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel passato a partire dal 2002, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

Per quanto concerne la restante attività del CRIVIB, tale attività in precedenza non era associata formalmente a nessun accordo con l'AIFA, anche se era regolarmente svolta dal personale del GdL/IBL del Dipartimento MIPI. In particolare, il CRIVIB riunisce ora quasi tutte le competenze analitiche e scientifiche relative al controllo e alla valutazione dei più importanti vaccini disponibili in commercio, e oltre ad effettuare la quasi totalità dei saggi di rilascio di lotti di emoderivati (plasma *pool* e immunoglobuline) e di vaccini batterici e virali, esamina centinaia di dossier relativi ai prodotti immunobiologici e biotecnologici su richiesta dell'AIFA e della WHO. Per tale attività è stato finalizzato nell'accordo di collaborazione con l'AIFA un profilo di tipologia di attività in relazione alle procedure di autorizzazione nazionali, decentrate e di mutuo riconoscimento, con chiare indicazioni delle tempistiche richieste con le quali far pervenire all'AIFA i vari pareri, in linea con le tempistiche stesse stabilite dalle normative vigenti. Inoltre, tale accordo include anche tutte le attività analitiche del Centro diverse da quelle di *batch release*, che vengono già effettuate come obbligo istituzionale da parte del Centro stesso, e relative alla sorveglianza post marketing, all'analisi dei medicinali difettosi e ad ogni altra necessità analitica possa presentarsi. Tale attività, codificata per la prima volta nell'accordo 2009, verrà estesa negli anni futuri con sempre maggiore dettaglio al fine di meglio identificare attività fondamentali che il CRIVIB svolge in qualità di parte del Laboratorio Ufficiale di Controllo dei Medicinali, rappresentato in tutte le sue sfumature dall'intero ISS. Da sottolineare che una delle caratteristiche presenti nell'accordo è che l'attività analitica sia condotta nel rispetto delle norme ISO 17025, che regolano l'attività di analisi e contro le quali il laboratorio è stato sottoposto ad Audit internazionale da esperti dell'EDQM di Strasburgo e della WHO, per i settori dei derivati del sangue e dei vaccini, rispettivamente.

## **Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I**

La sperimentazione clinica di fase I è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un prodotto medicinale e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Il DL.vo 211, 24 giugno 2003 ha poi rafforzato tale concetto, stabilendo che l'Istituto è l'autorità competente per l'autorizzazione della sperimentazione clinica con farmaci di nuova istituzione (cioè che vengono utilizzati per la prima volta nell'uomo). L'Istituto, che si avvale per questa attività di un'apposita Commissione (Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I), diventa così l'organismo che autorizza la sperimentazione clinica.

Nel corso del 2008, l'attività della Commissione è stata resa molto più gravosa dall'entrata in vigore di due nuove norme. Il DL.vo 200 del 6 novembre 2007 ha stabilito che l'ISS rappresenta l'autorità competente per tutte le sperimentazioni cliniche di fase I, e non più solo per quelle riguardanti i prodotti farmaceutici di nuova istituzione come previsto dalla precedente normativa. Anche l'entrata in vigore del DM 21 dicembre 2007 ha introdotto delle novità molto importanti in termini di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Tale decreto, in particolare, ha stabilito delle nuove modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, introducendo l'obbligatorietà dell'inserimento delle domande nell'osservatorio della sperimentazione clinica attivo presso l'AIFA. Questo nuovo decreto ha comportato nuovi obblighi e nuove responsabilità anche per la segreteria della Commissione per la fase I. Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del dossier, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni *pre-submission* con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici. Con queste iniziative e altre similari, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

## Piano triennale

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. I DL.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazione cliniche di fase I da condursi sul territorio nazionale.

### – *Importanza della sperimentazione di fase I*

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita e innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese presenta una notevole carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*. Per questa ragione l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia. Tali iniziative hanno consentito di ridurre notevolmente i tempi di valutazione delle richieste, che ormai sono del tutto in linea con quelli degli altri Paesi europei. È importante sottolineare che la riduzione dei tempi di

istruttoria è stata ottenuta attraverso un potenziamento della segreteria tecnica e un miglioramento del processo organizzativo, mentre la qualità e il grado di approfondimento dei pareri hanno mantenuto lo stesso livello del passato.

In seguito alla riduzione dei tempi di istruttoria, e grazie all'atteggiamento di piena collaborazione adottato sia dalla segreteria che dalla Commissione, gli utenti hanno cominciato a percepire l'Istituto come un interlocutore più aperto e affidabile, rispondendo con un netto aumento del numero di richieste presentate. Nonostante questo risultato, il numero di richieste di sperimentazione di fase I resta ancora lontano dalla media degli altri Paesi. Questo dipende probabilmente dal fatto che il processo complessivo di avvio della sperimentazione risulta tuttora complicato, e dai tempi spesso imprevedibili. La fase autorizzativa della sperimentazione rappresenta infatti solo il primo passo di un processo che comprende altri attori e implica una serie di aspetti etici, organizzativi e tecnici indipendenti dall'ISS. Perché il processo di promozione della sperimentazione di fase I sia coronato da un reale successo, nel prossimo futuro occorrerà mettere in atto una serie di nuove iniziative che consentano una gestione complessiva e armonizzata del processo. Idealmente, questo dovrebbe comportare una presa in carico globale della fase I da parte dell'ISS.

Una possibile proposta di implementazione comporterebbe la creazione di una struttura dedicata, nuove procedure di reclutamento e formazione dei valutatori, e la creazione di uno sportello informativo informatico sul territorio nazionale. Ciascuno di questi punti viene descritto brevemente di seguito.

– *Creazione di una struttura dedicata per la fase I*

Il processo di promozione della sperimentazione di fase I richiederà un notevolissimo carico di lavoro e di risorse, nonché una formazione continua e una partecipazione sistematica ai vari tavoli e gruppi di lavoro coinvolti (ad esempio presso l'AIFA e l'EMA). Per fare fronte efficacemente a tutte queste attività è indispensabile identificare e/o creare delle professionalità specifiche. Si suggerisce pertanto di creare una struttura dedicata per la fase I (struttura "autorità competente per la fase I": FASEI-AC) che si dedichi completamente alla realizzazione di questo progetto. A fronte di costi minimi, la creazione di questa nuova struttura potrebbe consentire il raggiungimento di obiettivi molto importanti per l'ISS e per tutto il Paese. La tipologia di struttura andrà valutata in una fase successiva, ma è opportuno che rimanga all'interno del Dipartimento, che sia caratterizzata da un organigramma adeguato e processi istituzionali trasparenti. FASEI-AC potrà essere realmente una risorsa solo se sarà in grado di dotarsi di strumenti operativi di veloce interazione con le altre strutture di riferimento, (AIFA, CE, Siti Clinici, la rete degli IRCCS, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali), in una logica di facilitazione e potenziamento globale della fase autorizzativa.

– *Reclutamento e formazione degli esperti*

La valutazione dei dati di qualità e dei risultati degli studi preclinici richiede delle competenze altamente specialistiche. Sebbene tali competenze siano rappresentate presso l'ISS, il numero e la professionalità degli esperti dedicati all'attività di valutazione devono essere assolutamente incrementati. La complessità del processo di valutazione, infatti è andata aumentando in modo direttamente proporzionale alla mole di dati necessari per autorizzare una sperimentazione di fase I, e alle norme e linee guida che la regolano. È perciò necessario che la struttura FASEI-AC sia in grado di gestire il continuo processo di qualificazione professionale di coloro che hanno la responsabilità delle valutazioni dei dossier dei prodotti in investigazione (IMPD), identificati appunto con il termine valutatori, in analogia a quanto accade a livello europeo (EMA *Quality*,

*Non Clinical and Clinical Assessors*). Questo è ancor più vero oggi, in quanto il contributo crescente delle terapie avanzate (cellulare, genica tessuti ingegnerizzati) richiede la disponibilità di valutatori esperti di biologia molecolare e con formazione sempre più specifica.

Il processo di ampliamento della lista di valutatori non può prescindere da alcuni aspetti fondamentali. Innanzitutto la motivazione a dedicarsi (parzialmente o esclusivamente) all'attività di valutazione; aspetto che richiede come condizione essenziale il riconoscimento formale e formalizzato di tale attività ai fini della progressione di carriera. In secondo luogo deve essere previsto un programma sistematico di formazione e aggiornamento degli esperti valutatori per garantire il mantenimento di uno standard qualitativo qualificato e omogeneo. Deve inoltre essere presa in considerazione la possibilità di avere, in maniera formalizzata, retribuita, trasparente (conflitto di interessi), una lista di esperti clinici esterni all'ISS, la cui consulenza assume ad esempio particolare rilevanza per le problematiche collegate alle sperimentazioni che implicano l'uso di popolazioni pediatriche.

– *Consulenza e comunicazione – Sportello informatico*

Le normative sui prodotti medicinali subiscono spesso aggiornamenti e modifiche, in genere nel senso di ampliamento delle richieste pre-autorizzazione, e influenzano anche le sperimentazioni cliniche di fase I. L'impatto regolatorio è certamente più pesante per le sperimentazioni di provenienza non industriale che vengono proposte da IRCSS, ospedali, centri di medicina nucleare, ecc. Questo ha creato un incremento esponenziale di richieste di chiarimenti da parte di ricercatori non-profit. La creazione di uno sportello informatico interattivo appare uno strumento funzionale al fine di fornire un servizio di informazione e consulenza riguardo il contesto normativo, le modalità di preparazione e presentazione dei dossier dei prodotti in investigazione, il corretto inserimento nelle varie banche dati (Osservatorio delle sperimentazioni cliniche, come da DM dicembre 2007).

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) non è stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa anche alla popolazione ovi-caprina venendo a rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, *Scientific Steering Committee* (SSC), 8-9 febbraio 2001). La caratterizzazione dei ceppi umani permetterebbe di identificare quali tra le forme umane, originano come zoonosi. L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, SSC, Regolamento CE n.999/2001, 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of*

*non-human primate models for human TSEs*”, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinicopatologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d’ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall’ISS nell’ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l’ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma si avvarrà della collaborazione delle strutture dell’SSN (IZS, Centro di referenza per le Encefalopatie Animali dell’IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all’inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l’unico che abbia un riconoscimento univoco da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla identificazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e sullo studio del rapporto quantitativo tra le tre forme di glicosilazione della proteina (di-, mono-, de-glicosilata).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l’inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da diverse forme di MCJ (passaggio primario) con presentazione clinica (età all’esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (*pattern* elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Queste forme atipiche di MCJ potrebbero derivare da forme di EST animali e presentare un ignoto potenziale di trasmissibilità e inattese caratteristiche biologiche che sarebbe estremamente importante poter identificare. L’inoculazione in parallelo di forme umane e animali di EST atipiche può aiutare a comprendere l’esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazione causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l’eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell’eziopatogenesi di queste malattie e, di conseguenza, la loro classificazione. L’integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all’attività svolta dall’ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l’acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l’agente della BSE si stia diffondendo nel patrimonio ovi-caprino italiano e di porre le basi per future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell’UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipende il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001).

## **Piano triennale**

La natura dell’agente trasmissibile delle EST non è stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l’esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell’ospite.

La descrizione della vMCJ, causata dall'agente responsabile della BSE ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di EST circolanti nei Paesi dell'UE.

L'attività di sorveglianza attiva delle EST animali diffusa in svariati Paesi occidentali ha poi permesso di identificare le cosiddette forme "atipiche", ovvero forme relativamente rare di EST animali per le quali alcuni autori hanno ipotizzato un legame con alcuni sottogruppi di EST umane (Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3065-70; Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheagaray N, Zanusso G, Freire S, Marcé D, Auvré F, Ruchoux MM, Ferrari S, Monaco S, Salès N, Caramelli M, Leboulch P, Brown P, Lasmézas CI, Deslys JP. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS ONE* 2008;3:e3017). Ciò riguarda direttamente il nostro Paese poiché in Italia sono stati descritti i primi casi di una forma rara di BSE chiamata encefalopatia spongiforme bovina amiloidotica (BASE) (Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3065-70).

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene che il programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale, attivato già svariati anni orsono, debba proseguire avvalendosi di nuovi sistemi e protocolli sperimentali. Tale programma continuerà inoltre ad avvalersi della collaborazione delle strutture dell'SSN (IZS, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su linee murine suscettibili. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è considerato come il *gold standard* per questo tipo di studi.

In questo nuovo periodo di studio ci avvarremo di linee non transgeniche e di linee ingegnerizzate portatrici del gene umano della proteina prionica (TgHu).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto completata la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nel contempo si prevede l'inoculazione in topi transgenici di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da diverse forme di MCJ (passaggio primario) con presentazione clinica (età all'esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (*pattern* elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Inoculeremo inoltre forme umane di EST (malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica di tipo MM2 e MV2) che sono state avvicinate da alcuni autori alle forme animali atipiche es. la BASE), nonché le stesse forme animali atipiche.

L'inoculazione in parallelo di forme umane e animali di EST atipiche è fondamentale per comprendere l'esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazioni causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e di conseguenza, la loro classificazione.

L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

## **Controllo dei dispositivi medici**

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

### **Piano triennale**

Nel corso dei prossimi anni continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla Commissione Unica sui Dispositivi medici (CUD) e al Consiglio Superiore di Sanità (CSS), e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

È anche prevista la partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario riguardanti dispositivi medici impiantabili che dovranno successivamente essere controllati.

## **Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa)**

Le malattie infettive non hanno confini geografici e, fatta eccezione per alcune malattie prevenibili da vaccino, la sorveglianza epidemiologica è oggi l'unico strumento disponibile per evitarne la diffusione. Lo scambio di informazioni tra Paesi, con l'identificazione precoce dei casi, è essenziale all'attivazione di una risposta di contenimento pronta e concertata.

I Paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e simili problemi sanitari.

È per questo che, durante due incontri preliminari ad Atene e a Venezia nel 2004, esperti provenienti da Istituzioni di Sanità Pubblica della Bulgaria, Grecia, Italia, Spagna e Francia hanno esplorato la possibilità di realizzare un progetto cooperativo tra i Paesi del Mediterraneo e dei Balcani prendendo spunto anche dal progetto EpiNorth realizzato nel Nord Europa e nella

regione Russa. Il Progetto EpiSouth è stato quindi elaborato e presentato nel 2005, in occasione dell'Anno del Mediterraneo, dall'ISS in qualità di ente coordinatore, alla Commissione Europea – *Directorate General for Health and Consumer Affairs* (EC-SANCO C3). Il progetto è iniziato ufficialmente il primo ottobre 2006 e si dovrebbe concludere il 30 giugno 2010.

Il coinvolgimento di Paesi non appartenenti all'Unione Europea (non-UE) è stato sempre considerato essenziale per il successo di EpiSouth e, dopo l'approvazione del progetto da parte della DG-SANCO, lo sforzo è stato quello di creare i presupposti istituzionali e di trovare i finanziamenti adeguati per consentire anche ai Paesi non-UE (non finanziati perciò dal Progetto EpiSouth della DG-SANCO) di partecipare attivamente alle attività del progetto.

Con questo intento sono stati organizzati il primo e il secondo *Project Meeting* a Roma nel marzo 2007 e ad Atene nel dicembre 2007 che hanno registrato il progressivo aumento dei Paesi non-UE partecipanti (con il sostegno finanziario del servizio *Technical Assistance and Information Exchange Instrument* (TAIEX) della Commissione Europea e la collaborazione delle Direzioni Generali *External Cooperation Programmes* (EuropeAid) ed *Enlargement* della Commissione Europea che hanno sostenuto la partecipazione di Paesi non-UE). Ai nove Paesi dell'Unione Europea, coinvolti nella elaborazione iniziale di EpiSouth, si sono aggiunti 17 Paesi dei Balcani, Africa Settentrionale e Medio Oriente, e diverse Organizzazioni Internazionali, sia europee (EU-DGSANCO, EU-ECDC), che non (WHO sia con l'Ufficio di Lione per *National Epidemic Preparedness and Response* che con gli Uffici regionali per l'Europa, *Regional Office for Europe* – EURO e il Mediterraneo Orientale, *Regional Office for the Eastern Mediterranean* – EMRO), le quali hanno partecipato attivamente ai meeting. Questi incontri hanno permesso la condivisione degli obiettivi, della metodologia del progetto e delle collaborazioni tra EpiSouth, i Paesi partecipanti e le organizzazioni internazionali.

Parallelamente, il Ministero della Salute italiano ha ritenuto prioritario promuovere, attraverso il progetto EpiMed, il sostegno alla Rete e lo sviluppo delle sue potenzialità principalmente attraverso due meccanismi:

- Investire nel *capacity building*, fornendo risorse per la partecipazione alla rete, alla formazione e agli incontri tecnici dei rappresentanti dei Paesi non-UE del Bacino del Mediterraneo e dei Balcani membri della Rete;
- Proporre modelli di intervento, fornendo supporto tecnico specialistico su specifiche tematiche di particolare importanza per assicurare all'iniziativa l'impatto desiderato:
  - revisione consensuata delle definizioni di caso delle malattie considerate dall'iniziativa;
  - pianificazione e consolidamento delle attività progettuali nel quadro delle nuove *International Health Regulation* (IHR) e sostegno ai Paesi coinvolti per l'applicazione dell'IHR.

L'obiettivo generale della Rete EpiSouth-EpiMed è quello di creare una piattaforma di collaborazione epidemiologica per migliorare la sorveglianza delle malattie trasmissibili, attraverso lo scambio di informazioni e il rafforzamento delle capacità tecniche dei Paesi dell'area del Mediterraneo e del Balcani.

Attualmente sono coinvolti 26 Paesi con 65 *Focal Point*, più sette rappresentanti di Organizzazioni internazionali. Il progetto si articola in otto Pacchetti di lavoro guidati da sei Istituzioni di sanità pubblica:

- Coordinamento del progetto
- Disseminazione dei risultati (ISS, Italia)
- Valutazione del progetto
- Network di Istituti di salute pubblica (Azienda Ospedaliera di Padova, Italia)
- Formazione in epidemiologia applicata (*Istituto de Salud Carlos III*, Spagna)
- *Epidemic Intelligence* transfrontaliera (*Istitut de Veille Sanitaire*, Francia)

- Malattie prevenibili da vaccinazioni e popolazioni migranti (*National Center of Infectious and Parasitic Diseases*, Bulgaria)
- Epidemiologia e controllo delle zoonosi transfrontaliere emergenti (*Hellenic Centre for Disease Control & Prevention*, Grecia).

Il progetto rappresenta un'iniziativa unica che coinvolge tutte le aree del Mediterraneo. Il progetto avrà profonde ricadute sia nell'area geografica di riferimento nel suo complesso, che nei singoli Stati partecipanti. Un'effettiva collaborazione servirà a fornire un quadro epidemiologico più chiaro di questa peculiare Regione e aiuterà ad identificare particolari criticità e lacune in sanità pubblica. Inoltre, il sito web dedicato e gli altri strumenti predisposti per la comunicazione e lo scambio di informazioni consentiranno una risposta coordinata e puntuale alle minacce sanitarie e al controllo della diffusione delle malattie infettive.

### **Piano triennale**

Le attività programmate per il triennio 2009-2011 prevedono di:

- creare una rete e relativa *directory* di istituzioni di sanità pubblica dei Paesi dell'Europa del Sud e dei Paesi extra-europei che affacciano sul Mediterraneo (Nord Africa, Balcani e Medio Oriente) per la raccolta di dati e la comunicazione rapida tra i Paesi;
- offrire formazione in epidemiologia applicata e di campo ad operatori di sanità pubblica per rafforzare la capacità di risposta tempestiva al rischio di diffusione di malattie trasmissibili nei Paesi partecipanti al network, e fornire una *directory* dei corsi di formazione disponibili e di interesse per gli operatori sanitari dei Paesi partecipanti;
- fornire dati e raccomandazioni sulla intelligenza epidemica transfrontiera attraverso la pubblicazione di un bollettino elettronico e l'uso di una piattaforma elettronica per la condivisione rapida delle allerte sia a livello internazionale che regionale;
- fornire dati sulle malattie prevenibili da vaccino nelle popolazioni migranti e negli immigrati con l'obiettivo di valutare l'accesso ai servizi di immunizzazione di queste popolazioni e scambiare informazioni relative a epidemie di malattie prevenibili da vaccino in questi gruppi;
- fornire dati sulla epidemiologia delle zoonosi emergenti e ri-emergenti e creare una *directory* dei funzionari di salute pubblica (sia medici che veterinari) al fine di facilitare lo scambio di informazioni tra professionisti operanti nel settore veterinario e sanitario;
- elaborare e disseminare quattro documenti strategici sui problemi prioritari nella Regione riguardo alla formazione, *epidemic intelligence* trans-frontaliera, malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti, e zoonosi emergenti;
- diffondere le informazioni prodotte dal progetto ai singoli Stati e a coloro che devono esserne a conoscenza attraverso il sito web, il bollettino trimestrale elettronico, la partecipazione a conferenze e convegni, e la pubblicazione di abstract e articoli.;
- valutare il progetto in termini di obiettivi, *milestone*, indicatori e qualità dei risultati raggiunti.

## **Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca**

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 140.000 interventi, 87.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza,

testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti questa tematica nei suoi vari aspetti: realizzazione del Registro, valutazione dell'esito, valutazione costo-efficacia.

Dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi Medici) ha supportato questa attività attivando tre accordi di collaborazione:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2006-2007.
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2007-2009.
- Proseguimento delle attività inerenti l'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni. Accordo di collaborazione Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2008-2010.

In assenza di un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2009-2011, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le Regioni e Province autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la CUD.

Elementi fondamentali per lo studio sono l'accordo di tutte le Regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo per ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi medici) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN.

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento di CUD, società scientifiche e aziende. Si è partiti dall'inclusione delle tre Regioni che attualmente dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) sperimentando la raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi informativi correnti integrati da informazioni aggiuntive e, successivamente e progressivamente, si arruoleranno le altre Regioni. Verranno inoltre studiate metodologie per

effettuare una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

### **Piano triennale**

Nel corso del triennio 2009-2011 le attività verranno condotte al fine di raggiungere i seguenti obiettivi:

- sperimentazione del nuovo flusso informativo nelle tre Regioni che già possiedono il Registro;
- sperimentazione del flusso informativo in un gruppo di Regioni che si sono manifestate interessate e disponibili ad avviare l'attività;
- arruolamento progressivo delle altre Regioni;
- istituzionalizzazione del Registro e funzionamento a regime;
- valutazione dell'estendibilità della metodologia adottata all'implementazione di Registri di interventi di sostituzione protesica di altre articolazioni.

Nel corso del triennio in oggetto si procederà pertanto all'implementazione del nuovo flusso avviando la seconda fase di sperimentazione del flusso informativo nelle tre Regioni che già possiedono un registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) ed elaborando procedure per quelle che non lo possiedono. In collaborazione con il SIDBAE verrà finalizzato il tracciato record e la modalità operativa di trasferimento dei dati e verranno organizzati seminari di formazione per i referenti informatici delle Regioni partecipanti. Verranno inoltre arruolate in una prima fase altre sei Regioni e si procederà successivamente ad un arruolamento progressivo delle altre Regioni in funzione della disponibilità. In collaborazione con l'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) della Regione Friuli Venezia Giulia verrà avviata la seconda fase di sperimentazione per il *record linkage* con il Repertorio Nazionale dei dispositivi medici (DM) e l'utilizzo della classificazione Nazionale dei DM (CND). Verranno integrati nei gruppi di lavoro e nel Comitato scientifico i referenti delle nuove Regioni arruolate. Verranno organizzate attività formative in collaborazione con le Regioni partecipanti allo studio e workshop di presentazione dello studio. Continuerà la collaborazione con l'*European Agency for Reconstruction* (EAR), anche nell'ambito della disseminazione dei risultati conseguiti nel progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement 2003134 – 15/12/2004-14/12/2008*), e con l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS) per quanto riguarda le tematiche relative all'*Health Technology Assessment*. Verranno studiate le metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita in alcune Regioni in collaborazione con il gruppo di lavoro PROMote operante presso l'ISS. L'istituzionalizzazione del Registro verrà promossa e sollecitata nelle sedi opportune. Nell'ottica di ampliare l'applicazione del flusso anche all'acquisizione di dati per altri DM ortopedici, si effettuerà un'analisi della mobilità interregionale per gli altri tipi di intervento di sostituzione protesica ortopedica.

## **Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk**

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del Dipartimento MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Nel progetto la nostra UO sarà sottoposta a controlli di qualità sull'efficienza e rapidità della diagnosi di batteri potenziali agenti di bioterrorismo classe A e B,

a partire da *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* e *Francisella tularensis*. La diagnosi sarà effettuata su campioni ciechi e di controllo sia isolati che in matrici organiche e ambientali. Il primo esercizio è stato appena effettuato (inizi marzo 2009).

### **Piano triennale**

Partecipare e superare tutti i *proficiency* test legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A. Continuare la partecipazione al relativo Progetto europeo. Alla fine del triennio, i ricercatori del Dipartimento specialisti nel settore potranno offrire la loro elevata specializzazione tecnica nell'affrontare emergenze bioterroristiche.

## **European AIDS Treatment Network (NEAT)**

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – NETWORK OF EXCELLENCE*") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Le attività del Network (NEAT – *European AIDS Treatment Network*) sono focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle infezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. NEAT contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma Comune delle attività del NEAT strutturato in 14 *Work Package*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'Eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 40 istituzioni partner in 16 Paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli Stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti ed interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

### **Piano triennale**

Oltre a continuare le attività di *training* focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirato soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'Est, e le attività di ricerca clinica

integrata, NEAT si prefigge di iniziare i due grandi *trial* randomizzati il cui disegno e organizzazione sono stati realizzati nel 2008.

NEAT 001 si prefigge di comparare due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale. L'obiettivo primario è stabilire la non-inferiorità di Darunavir/r + Raltegravir, comparato a Tenofovir/Emtricitabine + Darunavir/r come strategie di trattamento di prima linea in pazienti *naïve* HIV+ per almeno 96 settimane. NEAT 001 arruolerà 800 pazienti in 16 Stati europei. NEAT 001 dovrebbe iniziare (primo paziente arruolato) a dicembre 2009.

NEAT 002 ha l'obiettivo di determinare la migliore modalità di trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti portatori di infezione da HIV. Le attività previste per NEAT 002 sono: i) finalizzazione del protocollo, discussione con i partner NEAT, con l'industria farmaceutica, con i rappresentanti dei pazienti e con la comunità NEAT. ii) raggiungimento di un accordo sui co-finanziamenti con l'industria farmaceutica. iii) Selezione dei sottostudi. iv) Selezione dei siti. v) Approvazione regolatoria del trial e dei sottostudi aggiuntivi.

Gli studi clinici e i loro sottostudi richiederanno una standardizzazione delle procedure, l'armonizzazione dei laboratori e dei test virologici/immunologici e l'implementazione dei controlli di qualità.

L'attività di educazione e *training* è stata disegnata a supporto degli studi clinici. A questo scopo, corsi e programmi di addestramento saranno messi a punto in collaborazione con il *Trial Management Team* e basati sulle necessità dei singoli Partner e Stati. Particolare attenzione sarà centrata su attività che mirano a incrementare le capacità tecniche e di ricerca. Il programma include già tre PhD e un Master.

Un'importante innovazione, che è diventata parte integrante della strategia di NEAT, sono gli *Integration Grant*, sviluppati dal *Management Team*, che hanno lo scopo di co-finanziare studi già esistenti o promuovere l'inizio di nuove ricerche, con l'obiettivo di assicurare l'integrazione fra partner. Il requisito essenziale per ottenere un *Integration Grant* è il coinvolgimento dei partner di differenti Stati europei. Per il 2009 sono previsti 17 *Integration Grant* che coinvolgono 26 partecipanti.

## **European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)**

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related disease*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolare lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related disease*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in via di sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi.

Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership – EDCTP* (partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità Europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati membri. L'articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento Europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'articolo 169 sono gli Stati membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto comunitario ad aver percorso la via dell'articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti governativi nazionali dei Paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP-EEIG si compone di tre organi:

- L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
- Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dalla WHO). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.
- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sudafrica. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di sette anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

### **Piano triennale**

Nel triennio 2009-2011 l'EDCTP completerà il suo ciclo di finanziamento europeo. L'obiettivo fondamentale sarà quello di portare a conclusione i numerosi studi clinici che sono partiti negli ultimi due anni, che hanno coinciso con una fase di sviluppo esponenziale del progetto.

A tutt'oggi, l'EDCTP sta finanziando 155 progetti (*trial* randomizzati, *capacity building*, network di etica e affari regolatori) in 28 Paesi africani, su HIV, malaria e tubercolosi. La partecipazione italiana all'EDCTP è comunque limitata, soprattutto a causa della scarsità di un co-finanziamento adeguato dei progetti, condizione posta dalla Commissione Europea per concorrere ai bandi pubblici.

Malgrado queste limitazioni, il Dipartimento del Farmaco parteciperà ad un importante studio clinico controllato, denominato EARNEST (*The Eastern and Southern Africa Research Network for Evaluation of Second Line Therapy in HIV infection*) coordinato dal *Medical Research Council* della Gran Bretagna.

Il *trial* EARNEST ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con infezione da HIV nei paesi con risorse limitate. Verranno confrontati il regime che rappresenta lo *standard of care* (due NRTIs + un inibitore della proteasi) con due regimi innovativi rappresentati dalla combinazione di un inibitore della proteasi + un inibitore

dell'integrarsi e da un inibitore della proteasi in monoterapia. Lo studio prevede l'arruolamento di 1.000 pazienti che falliscono la prima linea di terapia in quattro Paesi dell'Africa subsahariana (Uganda, Malawi, Zimbabwe e Sudafrica).

## Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso (PS). Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 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, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCAST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

### Piano triennale

Sono state incluse nel Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 L. 493/99) le attività della sorveglianza europea degli incidenti domestici e del tempo libero, riguardo alle quali, nel triennio 2009-11, l'ISS parteciperà in partenariato al progetto europeo INTEGRIS (*Improved methodology for data collection on accidents and disabilities Integration of European Injury Statistics*), quale centro di coordinamento italiano del sistema europeo di sorveglianza degli infortuni IDB (*Injury DataBase*), nell'ambito del settimo programma quadro europeo di ricerca scientifica e tecnologica. Le attività di progetto prevedono la sperimentazione in tre ospedali pilota italiani del nuovo sistema europeo di codifica degli incidenti volto all'estensione della rilevazione dai soli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza, nonché il *data linkage* delle registrazioni di pronto soccorso (PS) con quelle della SDO, in modo da poter seguire il paziente lungo tutto il decorso dell'episodio ospedaliero.

Parallelamente, proseguirà su base volontaria la registrazione degli infortuni da incidente domestico registrati nei centri di pronto soccorso di un campione di ospedali italiani, mediante scheda semplificata di rilevazione di PS. I dati ottenuti mediante questa attività di sorveglianza verranno incrociati, per l'analisi, con quelli ottenibili dalle rilevazioni correnti di mortalità e ricovero ospedaliero (certificati di morte e SDO).

L'obiettivo principale delle attività sarà il mantenimento di una rete di sorveglianza nazionale degli incidenti, integrata in quella europea in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 che prevede l'utilizzo dei dati esistenti in materia di infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, monitorare l'evoluzione dei rischi di infortunio e fornire informazioni sulla necessità di azioni relative alla sicurezza dei prodotti e dei servizi.. Sarà inoltre sperimentata una progressiva estensione della rilevazione dagli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza (traumatismi e avvelenamenti).

Nel contempo si provvederà, negli ospedali partecipanti all'INTEGRIS, alla registrazione secondo codifica europea, delle tipologie di prodotti coinvolti nell'incidente per la definizione di classi di prodotto a rischio per frequenza e/o gravità degli infortuni causati, mediante incrocio di questi dati con quelli rilevati da centri specializzati per l'individuazione degli specifici prodotti a rischio. A questo proposito saranno incluse nel SINIACA le attività del Sistema di Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SEPI), basato sulla casistica rilevata dai Centri Anti Veleno (CAV), e attivato in fase pilota in conformità con la specifica delibera della Conferenza Stato Regioni del 28 febbraio 2008. Questo in considerazione del fatto che analisi effettuate sulla casistica rilevata dal sistema SEPI hanno evidenziato una componente pari a circa l'80% di incidenti domestici, con dettaglio informativo di interesse per il SINIACA.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da Escherichia Coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*

Le infezioni da VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi), e il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Pur in assenza di una designazione "ufficiale", il Dipartimento ha svolto in questi anni un ruolo di riferimento tecnico-scientifico su questa tematica per le strutture dell'SSN (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per le infezioni da *E. Coli* e dalla Commissione Europea quale *CRL for E. Coli, including Verotoxigenic E. Coli*. Le attività di ricerca in corso riguardano aspetti relativi alla virulenza e all'evoluzione dei principali cloni di VTEC, alla tipizzazione molecolare degli stipiti a fini epidemiologici, alla messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. L'attività è basata principalmente sulla sorveglianza nazionale della sindrome emolitico-uremica (SEU) la complicità più caratteristica e

grave dell'infezione da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione e caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*

In seguito alla comparsa dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e alla dimostrazione del suo potenziale zoonosico, le autorità sanitarie dell'Unione Europea hanno posto grande attenzione a tutte le malattie da prioni in specie animali produttrici di alimenti per l'uomo. La scrapie – EST, propria dei piccoli ruminanti, ampiamente diffusa in Italia – si è pertanto aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Quest'ultima si è progressivamente dotata di strategie di controllo e profilassi innovative. Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza sui ceppi ha come primo obiettivo quello di verificare la possibile circolazione della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all'identificazione in Francia del primo caso di BSE in una capra. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione per i caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie degli ovini. È nota infatti l'esistenza di particolari polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica in tutti i Paesi europei (Decisione 2003/100/CE) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia, proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia ha la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un'attenta attività di ricerca.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi*

I compiti relativi all'LNR per la contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi sono previsti con la “*Council Decision of 29 april 1999 on reference laboratories for monitoring bacteriological and viral contamination of bivalve molluscs*” nella quale si invitavano tutti gli Stati membri a designare un Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) responsabile del coordinamento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi nel proprio Paese. Nella stessa Decisione veniva individuato come Laboratorio Comunitario di Riferimento (LCR) il “*Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science*” (*Centre for Environment, Fisheries & Aquaculture Science*, CEFAS) (Weymouth, United Kingdom). Compiti del Laboratorio Nazionale di Riferimento sono:

- coordinare le attività dei Laboratori periferici che effettuano i controlli virologici e batteriologici dei molluschi bivalvi;
- assistere le competenti autorità dello Stato membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;

- disseminare le informazioni provenienti dall'LCR;
  - collaborare con Laboratorio Comunitario di Riferimento.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte*  
I compiti relativi all'LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte, sono previsti rispettivamente dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12 marzo 1997, n. 59 SO) e prevedono la collaborazione con i CRL *Agence française de sécurité sanitaire des aliments* (AFSSA) di Fougères, Francia, per i residui di antibiotici e sulfamidici, AFSSA di Maisons-Alfort, Francia, per il latte e i prodotti del latte), il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)*  
L'attività dell'LNR sugli IPA è incentrata sui seguenti compiti:
- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
  - organizzare circuiti inter-laboratorio; aiutare ad armonizzare il controllo ufficiale;
  - aiutare a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione negli alimenti.
- Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi*  
Con regolamento 378/2005, il Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale è stato designato anche LNR per gli additivi nei mangimi, nell'ambito del Consorzio di Laboratori Nazionali di riferimento (LNRs) europei. L'LNR deve svolgere attività a sostegno del Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory*, CRL) in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'EFSA. L'LNR ha compiti di consulenza per il CRL in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'EFSA.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento sui residui negli alimenti di origine animale*  
L'LNR per i residui negli alimenti di origine animale è stato istituito con decisione della Commissione Europea n. 98/536/CE del 03/09/1998 (OJ L251/39 del 11/09/1998). Al Dipartimento SPVSA fanno capo le attività concernenti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 04/08/1999 n. 336 (GU n. 230 del 30/09/1999, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29/04/1996).  
Fra i compiti assegnati all'LNR che fanno parte integrante delle attività del Dipartimento SPVSA, si citano:
- coordinamento delle attività degli IZS per effettuare le analisi dei residui, per la messa a punto di procedure e la validazione di metodi di analisi;

- messa a punto e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
  - assistenza al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo n. 336;
  - organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS;
  - partecipazione periodica a prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche dell'LNR organizzate dai rispettivi CRL;
  - assistenza al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali circa l'osservanza da parte degli IZS dei compiti loro attribuiti;
  - garanzia circa la diffusione delle informazioni fornite dai CRL.
- *Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)*  
L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 01/07/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:
- rapida diagnosi di laboratorio dei casi sospetti sia di origine alimentare che infettivo nell'uomo e negli animali con ricezione e analisi dei campioni 24 ore al giorno anche nei giorni festivi;
  - isolamento, tipizzazione sierologica, sub tipizzazione molecolare e gestione dei ceppi di clostridi neurotossigeni isolati in occasione di casi di botulismo umano e animale;
  - collaborazione con le strutture periferiche dell'SSN per l'individuazione del veicolo alimentare nei casi di botulismo alimentare mediante indagini epidemiologiche;
  - collaborazione con il Sistema di Allerta del Ministero della Salute per la gestione delle emergenze alimentari in caso di coinvolgimento di conserve di origine industriali;
  - raccolta ed elaborazione delle informazioni e dei clinici ed epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
  - formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
  - sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

### **Piano triennale**

La pianificazione delle attività relative al Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dipartimentale per il triennio 2009-2011 prevede il completamento dell'unificazione degli SGQ delle strutture appartenenti all'ex Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari (CNQARA) e di quelle dell'ex Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale (SAAN) e dei relativi accreditamenti, nonché il processo di informatizzazione di alcune attività quali la gestione delle apparecchiature, l'accettazione campioni e la gestione della documentazione ufficiale inerente l'attività di prova.

È stato inoltre identificato come obiettivo prioritario l'estensione dell'accredimento con particolare riferimento a gruppi di prove effettuate nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dagli LNR così da ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004 (art. 12). Nel corso del triennio sono di conseguenza previste una verifica di sorveglianza SINAL per la conferma dell'accredimento delle prove già accreditate e una verifica di estensione dell'accredimento.

Al fine di garantire il costante aggiornamento del personale impegnato nelle attività relative all'SGQ e la formazione del personale di nuovo inserimento, è prevista l'organizzazione periodica di seminari di formazione interni.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da Escherichia Coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*

Il Dipartimento continuerà a svolgere svolgere le attività di coordinamento a livello nazionale ed europeo rispettivamente del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia Coli* e del *Community Reference Laboratory (CRL) for E. Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*. In particolare:

- organizzazione e sviluppo di piani di monitoraggio in accordo con la Direttiva 2003/99/EC;
- sviluppo e validazione di metodi di campionamento e analisi;
- organizzazione di corsi e workshop per i Laboratori Nazionali di Referenza;
- collaborazione alle attività di sorveglianza, di queste infezioni, sviluppate dall'EFSA e dall'ECDC.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*

Attraverso atti formali (Decreto 17 dicembre 2004; prot. DGVA.VIII/40081/P-I.8.d/28 del 22/12/2004, Prot. DGVA.VIII/22088/P-I.8.d/48 del 15/07/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST.

In particolare, il Dipartimento SPVSA svolge le seguenti attività di sorveglianza: i) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; ii) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia; iii) supporto tecnico-scientifico al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e all'SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; iv) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; v) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; vi) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; vii) addestramento tecnico ad operatori dell'SSN; viii) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali; ix) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Centro di Riferenza Nazionale, gli IZS e altri enti.

Il Dipartimento SPVSA partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori: i) patogenesi delle malattie da prioni; ii) fattori genetici di resistenza/suscettibilità; iii) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; iv) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; v) basi molecolari della "barriera di specie".

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi*

Per il triennio 2009-2011 l'LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi prevede di mantenere gli stessi standard di attività degli anni precedenti. Si prevede quanto di seguito riportato nei vari settori di attività: i) Organizzazione di una riunione con i rappresentanti dei Laboratori dell'SSN che effettuano controlli ufficiali e attività di classificazione delle aree di produzione dei

molluschi bivalvi; ii) Organizzazione di saggi comparativi; iii) Verranno avviate attività, quali produzione di controlli positivi mediante plasmidi, standardizzazione di sospensioni virali, al fine di organizzare saggi comparativi con la partecipazione dei laboratori dell'SSN che effettuano la determinazione di virus enterici sui prodotti della pesca mediante PCR convenzionale o *Real Time* PCR; iv) Attività di formazione per operatori dell'SSN; v) Attività di consulenza.

– *Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)*

Per il triennio 2009-2011 il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo continuerà la sorveglianza dei casi di botulismo umano e animale e continueranno gli studi iniziati negli anni precedenti e in particolare: *trial* interlaboratorio con i partner del progetto di ricerca Biotracer per la validazione di un protocollo per la determinazione dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, E, F e per Regioni conservate del complesso delle tossine botuliniche; *trial* interlaboratorio con i partner del progetto di ricerca Biotracer per la validazione di un kit customizzato per la ricerca dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, E, F; sviluppo e validazione *in house* di un protocollo di *Multiplex Real Time* PCR per la determinazione simultanea dei geni che codificano per le tossine botuliniche tipo A, B, C, D, E, F; realizzazione di un sito web per la divulgazione del botulismo infantile nell'ambito delle attività di cui al progetto di ricerca "*Rare disease: Infant botulism*"; applicazione di AFPL per la sub tipizzazione molecolare dei ceppi isolati in occasione di casi di botulismo umano e animale e in occasione delle attività di monitoraggio e sorveglianza ambientale; realizzazione di un progetto di ricerca per lo studio del botulismo animale in collaborazione con l'IZS delle Venezie sezione di Treviso; realizzazione di un progetto di ricerca per la sorveglianza attiva dei casi di botulismo infantile in bambini con stipsi e ipotonia, in collaborazione con ospedali pediatrici e reparti di pediatria, terapia intensiva pediatrica, anestesia e rianimazione pediatrica, presenti sul territorio nazionale; ricerca di spore di clostridi neurotossigeni in campioni di sale marino prelevati presso la Salina di Margherita di Savoia (FG).

## 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, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal Comitato Olimpico Internazionale (CIO);
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 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 dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

### **Piano triennale**

Saranno effettuate per tutto il triennio nuove visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001.

È in fase organizzativa il V Convegno nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping", in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Sarà prodotto il report *Reporting System Doping Antidoping* per il 2008-2009 secondo le modalità già attuate negli anni precedenti.

Proseguiranno le campagne formative/informative rivolte soprattutto ai giovani circa i danni prodotti dall'uso di sostanze dopanti. Tali campagne prevedranno la distribuzione di materiale informativo (brochure, videocassette ecc.).

La convenzione tra la Commissione Nazionale di Vigilanza e Controllo sul Doping (CVD) e l'ISS per un progetto sperimentale formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping permetterà di organizzare corsi rivolti ai Nuclei Antisofisticazioni e Sanità (NAS) che intervengono nell'azione di contrasto alla commercializzazione di sostanze dopanti.

## **Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia**

Stime condotte nella popolazione italiana hanno evidenziato come ancora oggi gran parte del territorio nazionale, sia pure con un'ampia variabilità da zona a zona, è caratterizzata da un apporto iodico insufficiente e che la maggior parte della popolazione è esposta alla carenza di questo micronutriente. È stato stimato che in Italia circa sei milioni di persone si ammalano di gozzo, ovvero più del 10% della popolazione del nostro Paese. Inoltre, studi condotti negli ultimi 20 anni hanno messo in evidenza che nella popolazione giovanile residente in alcune aree del nostro Paese il gozzo può superare la prevalenza del 20%. Infine, dai dati ISTAT sui ricoveri ospedalieri del 2000, si rileva che ci sono quasi 30 mila ricoveri ordinari con diagnosi di gozzo semplice, cioè quasi 50 ricoveri ogni 100 mila abitanti, ed è stato stimato che l'impatto economico di questa malattia è di oltre 150 milioni di euro all'anno. Va inoltre sottolineato che, anche se nessun nuovo caso di cretinismo endemico sia stato segnalato negli ultimi 20 anni in Italia, il rilievo di difetti minori a livello neurologico e psichico è sempre più frequente. Per ciò che riguarda infine l'ipotiroidismo congenito, l'incidenza di questa patologia in Italia è di un caso su 2.400 nati vivi ed è comparabile con quella documentata nei Paesi privi di un'efficace iodoprofilassi. L'unica eccezione nel nostro Paese è rappresentata dalla Provincia autonoma di Bolzano dove la iodoprofilassi viene attuata con successo da oltre 20 anni e dove l'incidenza di ipotiroidismo congenito è molto più bassa, ovvero un caso su 5.703 nati vivi.

Da quanto fin qui esposto è evidente che le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono, ancora oggi, un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone e che l'integrazione della dieta con una adeguata quantità di iodio risulta di estrema importanza per la prevenzione delle patologie sopra descritte. La strategia

raccomandata dalla WHO a livello mondiale, per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica, è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dalle seguenti motivazioni: il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione, il suo consumo è stabile, le modalità tecnologiche di arricchimento sono compatibili sotto il profilo economico e potenzialmente implementabili negli stabilimenti di lavorazione del sale alimentare. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Il solo strumento legislativo non è però sufficiente ad assicurare il successo della iodoprofilassi ma è necessario che venga accompagnato da un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge recentemente emanata. Questo è il motivo per cui, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (GUn.75 del 31/03/2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che, in collaborazione con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, il Comitato Nazionale per la Prevenzione del Gozzo, l'associazione Italiana Tiroide ed esperti del settore, avrà il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In particolare, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati dell'ormone tireostimolante (*Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi verrà anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che verrà fornito dal Registro nazionale degli Ipotiroidei Congeniti coordinato dall'ISS. Infine verrà anche monitorata la frequenza dei nuovi casi di ipotiroidismo, quale possibile e transitorio effetto avverso della iodoprofilassi. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione.

Le strutture dell'Istituto che contribuiranno alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS che, già da diversi anni, sono coinvolte in attività connesse con le problematiche relative allo iodio e alla sorveglianza e allo studio di alcune patologie tiroidee.

## **Piano triennale**

La programmazione per il prossimo triennio riguarderà fundamentalmente attività di monitoraggio del programma di iodoprofilassi da svolgersi in tre Regioni pilota (una al nord, una al centro, una al sud) al fine di verificare la fattibilità delle attività previste e di poter estendere, in tempi ragionevoli, le modalità di monitoraggio a tutto il territorio italiano. In particolare, le attività previste sono:

- la verifica dell’efficienza della iodoprofilassi attraverso: i) il monitoraggio dei dati di consumo di sale iodato effettuato in collaborazione con i più importanti produttori/distributori di sale del Paese. Come previsto dalle linee guida internazionali, tale consumo dovrà essere > 90% perché la iodoprofilassi abbia successo; ii) l’analisi del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato con prelievi effettuati nelle sedi di produzione e presso i punti vendita situati nelle aree geografiche prescelte per le indagini clinico-epidemiologiche (aree sentinella); iii) la determinazione della concentrazione dello iodio urinario nella popolazione in età scolare residente in “aree sentinella” extraurbane, per le quali sia stata già documentata la presenza di carenza iodica e di endemia gozzigena, e in “aree urbane di riferimento” relative alle tre Regioni prese in esame. I criteri per definire l’efficienza della iodoprofilassi prevedono un valore mediano di ioduria di 100 mg/l con meno del 20% di soggetti con valori inferiori a 50 mg/l.
- la verifica dell’efficacia della iodoprofilassi attraverso: i) l’analisi della frequenza di gozzo mediante la valutazione ecografica del volume tiroideo nei soggetti in età scolare reclutati per la determinazione della ioduria. Il programma di profilassi verrà definito efficace se la prevalenza di gozzo sarà inferiore al 5%; ii) l’analisi dei valori di TSH neonatale, rilevati alla nascita dai 26 Centri di screening attivi sul territorio nazionale, al fine di valutare la frequenza di neonati con valori di TSH alla nascita superiori a 5 microUI/ml. Una frequenza inferiore al 3% indicherà lo stato di iodosufficienza dell’area esaminata. Poiché in Italia lo screening neonatale tiroideo è a copertura nazionale e poiché, per la rintracciabilità del neonato in caso di risultato dubbio o positivo, è prevista la raccolta dell’informazione relativa alla residenza della famiglia, l’analisi di questo indicatore consentirà nel tempo di tracciare una mappa dettagliata dell’evoluzione dello stato di iodocarenza sul territorio nazionale; iii) il monitoraggio dell’incidenza di ipotiroidismo congenito sulla base dei dati del Registro nazionale degli Ipotiroidei Congeniti che consentirà di valutare eventuali variazioni di incidenza e di distribuzione sul territorio della patologia conseguenti all’uso generalizzato di sale arricchito con iodio.
- la verifica di eventuali effetti avversi dovuti all’uso generalizzato di sale iodato da parte della popolazione attraverso: i) l’analisi dei dati relativi al consumo in Italia dei farmaci anti-tiroidei, grazie alla collaborazione con l’Osservatorio Medicinali coordinato dall’ISS; ii) la stima dell’incidenza di ipertiroidismo attraverso il coinvolgimento dei medici di medicina generale delle ASL operanti nelle stesse aree ove verranno eseguite le indagini epidemiologiche in età scolare.
- il sostegno alla campagna d’informazione sull’utilizzo di sale iodato attraverso: i) la realizzazione di materiale informativo per il cittadino da distribuire presso i medici generalisti, le scuole e le mense aziendali delle Regioni coinvolte nelle indagini epidemiologiche; ii) la realizzazione sul portale dell’ISS di un sito web dedicato che riporti informazioni sull’utilità del sale iodato e sulle attività di monitoraggio della iodoprofilassi svolte dall’ISS.

## Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 tra gli obiettivi di prevenzione e promozione della salute troviamo l'attuazione di programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e l'individuazione di modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. Il PSN si è proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo, Alcol e Doping e un sito web;
- prodotto le “Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell’abitudine al fumo”;
- attuato una rete di centri per la disassuefazione.

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

Le finalità sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione tra i giovani in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, nei tre settori di interesse – fumo, alcol, droga – e in quello del doping.

### Piano triennale

La WHO, nel tracciare gli obiettivi raggiungibili entro il 2015, si prefigge come obiettivo il raggiungimento di una significativa diminuzione degli effetti negativi della dipendenza da sostanze come tabacco, alcol e droghe.

L'OssFAD, quindi, continuerà nel triennio 2009-2011, ad informare la popolazione (allo scopo di prevenire alcune malattie legate all'adozione di stili di vita non corretti) e a monitorare il fenomeno delle dipendenze.

Le attività programmate nel triennio 2009-2011 saranno relative a:

- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il fumo, del Telefono Verde alcol, del Telefono Verde doping. Dare informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco, dall'alcol, dalle droghe e dalle sostanze dopanti, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi; sostenere e facilitare un lavoro di rete tra i servizi;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione dei Servizi di Telefono Verde Fumo, Alcol e Doping;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti al personale specialistico del settore delle dipendenze;
- aggiornamento continuo della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- aggiornamento continuo del sito web;
- realizzazione di corsi residenziali con lo scopo di migliorare e aggiornare le competenze e abilità degli operatori per gli interventi di prevenzione nell'ambito delle dipendenze, affinché possano intervenire e rispondere alle esigenze dei nuovi utenti. In particolare si intende favorire un progetto formativo per figure professionali presenti soprattutto nell'area riabilitativa e preventiva;
- assistenza agli operatori del pubblico e del privato sociale, e aiuto alle famiglie e ai giovani attraverso l'attivazione del Telefono Verde Droga (TVD), che costituirà non solo uno strumento di sostegno per le famiglie ma anche di supporto per gli operatori;

- proseguimento della collaborazione tra l'OssFAD e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

## **Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie**

L'ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui Dispositivi Medici ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i Dispositivi Medici impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TES come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, una fase di studio e modellazione preliminare di sei mesi, cui seguirà un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

### *– Trasferibilità*

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico-amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti (ad es. certificazione dei Diagnostici *in vitro*). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Dipartimento TES, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri Dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti.

## Piano triennale

Nei prossimi anni si intende:

- Supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del Dipartimento TES.
- Permettere al nuovo Direttore di Dipartimento di costruire una proposta interna al Dipartimento, da valutare con i colleghi e rendere ampiamente condivisa, così da poter attuare le procedure tecnico-amministrative necessarie a rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca e vigilanza correntemente eseguita per il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.  
Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.  
Si intende promuovere l'edizione dello schema "piano di certificazione" di ciascuna linea di prodotto che permetta di ottenere un percorso procedurale in grado di integrare i singoli protocolli di prova, la gestione dei campioni, e del personale coinvolto.
- Messa a punto di un percorso di certificazione secondo l'allegato II per le apparecchiature di grandi dimensioni e complessità secondo i nuovi dettami della direttiva 2007/47/CE.
- Acquisizione di nuove linee per aumentare il ventaglio dell'offerta dell'ISS.
- Curare aspetti pubblicitari come pagina web e mettere in atto quanto necessario a far conoscere l'attività dell'ISS come *Test House*.
- Aggiornamento tariffario e messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione della offerta ISS.
- Conseguire la trasferibilità procedurale e il completamento dello schema documentale sulle linee di prodotto rimanenti (attività già procedurate, valvole cardiache, stent coronarici e vascolari, vasi protesici, tubi valvolati e dispositivi per annuloplastica).

## Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della Radiazione Ultravioletta" (RUV), approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla RUV solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- L'evidenza di effetti sanitari;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

## Piano triennale

Nel corso del 2009 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, gli aggiornamenti necessari, tenuto conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

## **Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)**

L'ISS coordina il Progetto Integrato NeuroproMiSe, finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del Sesto Programma Quadro (FP6) per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico, Priorità tematica: Scienza della vita, genomica e biotecnologie per la salute. Il progetto quinquennale, avviato a novembre 2005, coinvolge 19 partecipanti, per un totale di 20 gruppi di ricerca, tra cui quattro industrie di biotecnologie, appartenenti a nove Paesi europei. Nel suo insieme, il progetto si propone di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie neuroinfiammatorie, con particolare attenzione alla sclerosi multipla (SM), e di tradurle in concetti innovativi validati in modelli preclinici. NeuroproMiSe integra gli studi sui meccanismi molecolari dell'infiammazione e della neurodegenerazione con le tecnologie e i prodotti di partner industriali in una ricerca interdisciplinare e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi composti terapeutici in grado di prevenire i deficit neurologici causati dall'infiammazione.

Gli obiettivi principali del progetto sono: i) identificare i principali geni e meccanismi molecolari associati con la SM utilizzando un approccio genetico comparativo e tecniche di genomica e proteomica in modelli sperimentali appropriati; ii) comprendere i meccanismi immunopatologici della SM studiando il ruolo della risposta immunitaria innata e adattativa nei processi neurodegenerativi; iii) sviluppare nuovi composti con attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva e validarne l'efficacia terapeutica in modelli preclinici. Per raggiungere questi obiettivi, NeuroproMiSe si avvale delle conoscenze, dell'esperienza e delle piattaforme tecnologiche di centri di ricerca accademici e governativi e di partner industriali con competenze specifiche in aree diverse e complementari quali la genetica, la neuropatologia, la neurologia, le neuroscienze di base, l'immunologia, la biochimica e le nanotecnologie.

Le attività di ricerca svolte dall'ISS si concentrano nel sottoprogetto "Meccanismi" con uno studio che indaga il significato patologico di strutture simil-linfoidi (follicoli B ectopici) identificate nelle meningi di pazienti con SM e si propone di sviluppare nuove strategie per bloccare la risposta immunitaria compartimentalizzata nel sistema nervoso centrale. L'ISS contribuisce anche al sottoprogetto "Validazione" con studi mirati a comprendere il meccanismo di azione di mediatori dell'infiammazione e a valutare gli effetti di nuovi composti generati nell'ambito del consorzio con attività immunomodulatoria e pro-rimielinizzante.

Nell'ambito del progetto NeuroproMiSe sono stati organizzati Centri di riferimento per la Neuropatologia, la Genomica e la Proteomica, che forniscono ai partecipanti il supporto scientifico e tecnologico necessario per il corretto utilizzo di queste tecniche e la loro applicazione nell'ambito delle problematiche affrontate. A complemento e supporto delle attività di ricerca, NeuroproMiSe comprende un sottoprogetto "Formazione" che ha come obiettivo la promozione della crescita culturale e l'avanzamento tecnologico dei partecipanti attraverso la programmazione di corsi, workshop e scambi di personale.

### **Piano triennale**

Progetto Integrato dell'Unione Europea VI Programma Quadro – Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe – LSHM-CT-2005-018637 (01/11/2005-31/10/2010).

L'ISS coordina il Progetto Integrato NeuroproMiSe, finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del VI Programma Quadro per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico, priorità tematica: Scienza della vita, genomica e biotecnologie per la salute. Il progetto comprende 19 partecipanti, per un totale di 18 gruppi di ricerca e tre piccole-medie industrie di biotecnologie, appartenenti a nove Paesi europei.

Il programma di ricerca è organizzato in quattro sottoprogetti, ciascuno dei quali è suddiviso in pacchetti di lavoro o *workpackage*. Il sottoprogetto “Identificazione” comprende sei *workpackage*, tre dei quali sono dedicati allo studio dei geni associati al rischio di sviluppare la malattia in modelli sperimentali di SM e neurodegenerazione, e alla caratterizzazione di analoghi geni in popolazioni di pazienti con SM. Gli altri tre *workpackage* applicano tecniche avanzate per l’analisi del trascrittoma e del proteoma in modelli sperimentali di neuroinfiammazione e neurodegenerazione. Il sottoprogetto “Meccanismi” comprende sei *workpackage* nell’ambito dei quali sono studiati i processi immunologici implicati nelle alterazioni funzionali del sistema nervoso in corso di neuroinfiammazione. Questi studi applicano tecniche avanzate di indagine quali la generazione di modelli transgenici, la microscopia confocale per lo studio delle interazioni molecolari, la ricostruzione di recettori di linfociti T isolati da lesioni cerebrali, e la microdissezione laser per l’analisi delle alterazioni molecolari associate a particolari aree e tipi cellulari cerebrali colpiti dal processo infiammatorio. Il sottoprogetto “Validazione” comprende sette *workpackage* e si propone di sviluppare nuove strategie neuroprotettive sulla base di concetti terapeutici innovativi sviluppati dai centri di ricerca afferenti al consorzio. Sono inoltre utilizzate tecniche di ingegneria genetica e nanotecnologie per generare nuove classi di reagenti che raggiungono più facilmente l’SNC e agiscono su tipi cellulari specifici. Nell’ambito del progetto NeuroproMiSe sono stati istituiti centri di riferimento per la Neuropatologia, la Genomica e la Proteomica (Sottoprogetto “Integrazione orizzontale”). NeuroproMiSe comprende inoltre un sottoprogetto “Formazione” che ha come obiettivo la promozione della crescita culturale e l’avanzamento tecnologico attraverso l’organizzazione di corsi, workshop tematici e scambi di personale. Nei prossimi due anni, il *team* ISS continuerà ad occuparsi del coordinamento delle attività scientifiche, formative e amministrative del progetto e della prosecuzione degli studi sulla eziopatogenesi della SM, con particolare enfasi sul ruolo del virus di Epstein-Barr nella genesi delle lesioni cerebrali, nell’attivazione della risposta umorale intratecale e nella cronicizzazione del processo infiammatorio mediato da linfociti T citotossici.

## **Programma nazionale di ricerca e di intervento sull’AIDS**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS, avviato alla fine degli anni ’80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato, fino al 2008, dal CNAIDS. Tale Programma ha portato l’Italia all’avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma nazionale di ricerca sull’AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all’Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori. L’ultimo Programma è stato bandito nel 2006 (VI Programma nazionale per la lotta contro l’AIDS). Ulteriori finanziamenti negli anni successivi non sono pervenuti. In linea con quanto suggerito dalla Commissione nazionale per la lotta contro l’AIDS presso il Ministero della Salute, il Programma ha incluso nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell’ISS ed extramurali, destinati a gruppi esterni all’ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari,

svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata italiana per lo Sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

L'articolazione del VI Programma nazionale AIDS è stata la seguente:

A. *Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. *Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)*

- 1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS.

C. *Call for proposal – AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali.

La valutazione delle proposte di ricerca del VI Programma nazionale AIDS è stata effettuata da Comitati scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

### **Piano triennale**

Dal 2009 e per gli anni a seguire la stesura del bando del Programma nazionale di ricerca sull'AIDS sarà prerogativa del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, mentre il ruolo di coordinamento amministrativo sarà assunto dall'ISS.

## **Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero**

Si tratta del più importante Progetto nazionale a carattere interdisciplinare co-finanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

- valutare l'incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;
- accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;
- conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese).

## Piano triennale

Proseguirà lo studio del sequenziamento completo di vari ceppi ospedalieri di *Acinetobacter* e di un clone multiresistente di pneumococco. La ricerca verrà espansa anche ad alcune patologie virali e a tecnologie diagnostiche avanzate anche usando i fondi del Progetto Fondo per gli Investimenti della Ricerca di Base (FIRB) (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) attualmente in corso e la cui scadenza è prevista per il triennio.

## Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS.

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test *extreme drug resistance*, EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato. L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per l'SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei *microarray*, potrebbe consentire di: i) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e ii) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore kit mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma e altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto II; taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto II.

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi target molecolari coinvolti nei processi di neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire

l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite e il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri *trial* a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

### **Piano triennale**

Nel corso del prossimo triennio, si prevede di effettuare le attività scientifiche a completamento dei sottoprogetti nei quali si è articolato il Programma e di estendere la ricerca su alcuni aspetti della ricerca oncologica ritenuti più rilevanti rispetto all'obiettivo generale dello stesso ovvero l'identificazione di terapie anti-tumorali innovative.

In relazione all'attività svolta nell'ambito del primo sottoprogetto, focalizzato sullo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici (*test extreme drug resistance*, EDR), si procederà con l'arruolamento di altre pazienti per il raggiungimento di un totale pari a 250, soglia che, in base alle proiezioni statistiche effettuate, occorre raggiungere affinché lo studio possa essere decodificato e valutato in termini di risposta al trattamento, determinato in funzione di diversi parametri.

Un'altra parte della ricerca continuerà ad essere focalizzata sullo studio della popolazione cellulare staminale in una serie di tumori tra cui il carcinoma del colon, del polmone, il glioblastoma e il melanoma. Grazie all'attività svolta nel corso del triennio scorso, il Dipartimento dispone di una eccellente collezione di linee cellulari staminali di diversi tumori solidi nonché di modelli animali innovativi basati sull'inoculo delle cellule staminali tumorali. Tali risorse rappresentano strumenti di impareggiabile valore per lo sviluppo di terapie antitumorali innovative ed efficaci. In questo ambito, l'attività programmata prevede, oltre alla caratterizzazione a livello molecolare delle cellule staminali tumorali, un'attività di *drug screening* da effettuare utilizzando una vasta (> 1.000) libreria di composti in grado di bloccare specificamente vie di trasduzione del segnale responsabili della sopravvivenza cellulare. L'efficacia di tali composti, analizzati in singolo e in combinazione, sarà valutata in modalità *high throughput*, con l'impiego di un dispositivo automatizzato che consente di effettuare l'analisi contemporanea di un numero elevato di campioni.

Un altro aspetto della ricerca che verrà potenziato con ulteriori indagini sarà quello relativo agli inibitori della trascrittasi inversa (es. efavirenz) che hanno dimostrato di possedere un'azione anti-angiogenica e anti-proliferativa sulle cellule tumorali, e per i quali sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti sia *in vitro* che in modelli animali, si prevede di intraprendere degli studi clinici.

## Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro nazionale dei casi di AIDS presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS.

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le Regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul Notiziario dell'ISS.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'*European Centre for Disease Prevention and Control* dove vengono commentati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

Ad oggi, non esiste un sistema di sorveglianza nazionale sulle nuove diagnosi di infezioni da HIV ma ci sono undici realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria, Sassari, Rimini e Catania) che hanno incominciato a raccogliere i dati, alcune già da molti anni.

Il COA, oltre a raccogliere i dati aggregati provenienti dalle Regioni/Province ed elaborarli per descrivere l'infezione da HIV in Italia, è stato in continuo contatto con il Ministero della Salute per estendere la sorveglianza HIV a tutte le Regioni italiane e creare una sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

In data 31/03/2008 (GU n. 175 del 28/07/2008), il Ministero della Salute, ha promosso l'attivazione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Come indicato nel decreto, l'ISS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare tali dati e di assicurare un pronto ritorno delle informazioni.

### Piano triennale

Nel 2009 proseguirà la verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi

di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Inoltre, proseguirà lo studio trasversale con la Regione Lombardia sulle nuove diagnosi di infezione da HIV allo scopo di analizzare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali dei soggetti con una nuova diagnosi di infezione da HIV. Sarà possibile stimare la proporzione di soggetti HIV-positivi con infezione recente (inferiore o uguale ai sei mesi) tra tutti i soggetti con una nuova diagnosi di HIV e confrontare le caratteristiche cliniche, socio-demografiche e comportamentali dei soggetti HIV-positivi con infezione di recente acquisizione rispetto ai soggetti con infezione più datata. Lo studio, infine, sarà utile per stimare l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e delle infezioni recenti in Lombardia.

Verranno inoltre sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV e per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV. Inoltre, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (il *Workbook* e lo *Spectrum*) sarà possibile non solo stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia ma anche fare proiezioni di possibili scenari e prevedere l'andamento futuro dell'epidemia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del Registro e la qualità dei dati riportati.

In seguito al grande aumento di cittadini stranieri nel nostro Paese, è stato programmato uno studio per analizzare i dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi alla popolazione straniera e per valutare le reali dimensioni dell'infezione in questa popolazione. Saranno pertanto calcolati i tassi standardizzati per sesso ed età degli stranieri con infezione da HIV e verranno confrontati con quelli della popolazione italiana.

È stata, inoltre, programmata una *survey* in alcuni centri clinici italiani per valutare la proposta e l'accettazione del test HIV nelle donne gravide.

Infine, verrà effettuato uno studio per valutare la prevalenza HIV nelle donazioni di sangue eseguite presso i Centri Trasfusionali Italiani. Questo permetterà di conoscere la dimensione dell'epidemia in un gruppo di popolazione (i donatori) molto vicino alla popolazione generale e di confrontare i nostri dati con quelli degli altri Paesi europei.

## **Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita**

Il Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (GU n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH (*Human Growth Hormone*), al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (26 gennaio 1989/25 settembre e 23 ottobre 1991), il quale propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi Registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS.

In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con

sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n.165 del 16/07/1994).

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico dell'SSN. La CUF, e in seguito l'AIFA, ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi di rimborsabilità.

Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note AIFA 2006-2007 pubblicate sul Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007, che, con la nota 39, indicano le limitazioni di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita.

La nota 39 ribadisce, inoltre, l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita.

Il Registro nazionale dell'ormone della crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di ormone della crescita (*Growth Hormone, GH*) e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

L'attività del Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita è, quindi, indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui hanno accesso le gestioni locali, ad effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro nazionale, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto.

Le schede di segnalazione pervenute all'RNAOC dalla fine degli anni '90 al 2005 come comunicazioni cartacee non standardizzate, sono state inserite in un archivio informatizzato, realizzato in ISS, che ha consentito di archiviare e gestire tutte le segnalazioni ricevute.

Al 2005 sono stati comunicati 4.371 ingressi in terapia e 6.046 visite di follow-up. Da queste elaborazioni emerge che la percentuale di pazienti in età evolutiva che iniziano la terapia rappresenta il 90,1% del totale dei pazienti in trattamento e che il sesso maschile costituisce la percentuale maggiore sia tra i pazienti in età evolutiva (56,3%) che rispetto al totale delle segnalazioni di ingresso in terapia (58,1%). I dati dei follow-up confermano la maggior percentuale di pazienti maschi e di bambini, ma consentono di verificare che i casi con almeno un follow-up sono solo il 28,9% del totale (27,2% nei casi fino a 15 anni e 45,11% nei casi dell'età adulta). Il tempo intercorso tra la prima visita e il successivo controllo risulta, mediamente, pari a 33 settimane nei bambini e 26 settimane negli adulti. La dose media settimanale nelle femmine è pari a 7 mg/settimana fino a 15 anni e 7,3 mg/settimana dopo i 15 anni, mentre nei maschi è di 7,3 mg/settimana nei bambini e 8,6 mg/settimana negli adulti.

L'analisi dei dati rileva un'alta percentuale di schede contenenti dati parziali o addirittura indispensabili. Il dato relativo al numero di segnalazioni delle visite di controllo rispetto alle visite di ingresso in terapia, con un rapporto pari a 1:1,5, già di per sé suggerisce una scarsa aderenza alla normativa.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo nel tempo delle segnalazioni e dati incompleti e/o inutilizzabili con la conseguente impossibilità a verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso.

Il Registro nazionale si propone, quindi, di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte alla gestione di questa problematica attraverso l'utilizzo di un modulo di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante l'RNAOC ha come

primo obiettivo la produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

### **Piano triennale**

Nel corso del prossimo triennio si procederà all'attivazione della scheda di segnalazione compilabile in ambiente web, attraverso una prima fase di sperimentazione da parte di centri specialistici pediatrici e dell'adulto di diverse Regioni italiane, a cui si uniranno sperimentazioni da parte delle Regioni, in termini di commissione regionale e/o referenti amministrativi al fine di verificare sia gli aspetti informatici che quelli relativi al contenuto della scheda di segnalazione stessa. In seguito si procederà al progressivo inserimento, mediante procedure di accreditamento, dei centri autorizzati dalle Regioni alla prescrizione di farmaci contenenti ormone somatotropo, con la successiva attivazione delle utenze corrispondenti. Sarà anche disponibile un manuale d'uso scaricabile dal sito dell'RNAOC.

Saranno effettuati incontri tecnico-scientifici periodici finalizzati a supportare le attività legate al Registro nazionale e all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e i requisiti utili per l'accREDITAMENTO dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

Si programma anche un convegno annuale sui temi del trattamento con ormone della crescita, che consisterà in un aggiornamento delle attività del Registro nazionale e delle attività regionali correlate e su tematiche relative alla terapia con ormone somatotropo.

Sul sito web del Registro (<http://www.iss.it/rnoc>) saranno riportati gli aggiornamenti sulle attività, in particolare riguardo gli appuntamenti, riunioni e convegno annuale, e le segnalazioni, sotto forma di dati aggregati a livello nazionale e disaggregati per Regione.

È prevista la partecipazione a studi in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali sul tema della adeguatezza e sicurezza d'uso dei farmaci a base di ormone della crescita.

## **Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori**

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare, permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche, nonché quella fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i Registri di popolazione locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Napoli, Caltanissetta) che concorrono a stimare i tassi di occorrenza e di letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari, l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, per stimare la prevalenza dell'infarto del miocardio, dell'ictus, dell'angina pectoris, della fibrillazione atriale, della *claudicatio intermittens*, dell'ipertrofia ventricolare sinistra, gli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE, che forniscono stime di incidenza dell'infarto del miocardio e dell'ictus. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione generale e per valutarne l'andamento nel tempo è necessario tenere conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono

all'evento (prevalenza), sia quelli che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (tasso di occorrenza e letalità). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata un'evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

Le metodologie applicate nella raccolta e validazione degli eventi sono raccomandate a livello internazionale (raccomandazioni EUROCISS, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette l'identificazione degli eventi; 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 dei singoli codici di dimissione o causa di morte al fine di stimare gli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni; le procedure di validazione sono quelle suggerite nel Manuale delle operazioni del Progetto MONICA – *Monitoring Cardiovascular Disease* (MONICA *Monograph and Multimedia Sourcebook*, WHO Geneva 2003); per gli eventi coronarici si basano sulla combinazione di storia clinica (sede e durata del dolore), variazione degli enzimi cardiaci nelle prime 72 ore dopo l'inizio dei sintomi, elettrocardiogrammi (ECG) letti secondo il codice Minnesota per lo sviluppo di alterazioni indicative di ischemia e necrosi; per gli eventi cerebrovascolari si basano sulla presenza di segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale focale (o globale) che dura più di 24 ore o porta alla morte senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Questionari standardizzati vengono somministrati per la valutazione della prevalenza; sono quelli di Rose della *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (*Cardiovascular Survey Methods*, WHO Geneva 2004), associati ad alterazioni stabilite in base alla lettura elettrocardiografica secondo il codice Minnesota.

Trattandosi di metodologie e procedure applicate nei più importanti studi epidemiologici internazionali, i dati che ne derivano permettono non soltanto di valutare la frequenza delle patologie, ma anche di confrontarli con quelli degli altri Paesi e di studiarne l'andamento nel tempo. Per quanto riguarda la validazione degli eventi coronarici vengono applicati anche i nuovi criteri dell'ESC/ACC (*European Society of Cardiology / American College of Cardiology*) che aggiungono la valutazione della troponina. Tale valutazione degli eventi con i doppi criteri permetterà una valutazione più precisa e soprattutto permetterà di capire se la variazione nel tempo della morbosità e mortalità delle malattie cardio-cerebrovascolari è dovuta da una effettiva variazione oppure da una modificazione dei criteri diagnostici.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. La domanda di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti cerebrovascolari è “quale incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?”

Lo studio dei trend con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati e confrontabili permetterà anche di valutare gli effetti di campagne di prevenzione realizzate in questi anni, ad esempio i benefici derivati dalla introduzione della legge di abolizione del fumo nei locali pubblici.

## **Piano triennale**

Proseguirà l'attività di coordinamento dei Registri locali coronarici per la identificazione degli eventi correnti e la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri

diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri (ESC/ACC). Proseguirà l'attività di coordinamento dei Registri locali cerebrovascolari per l'identificazione degli eventi correnti e la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA. *Site-visit* sono programmate a tutte le unità per la valutazione del controllo di qualità sia sulla ripulitura dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera, sia per le procedure di appaiamento degli stessi e l'identificazione degli eventi correnti e per la applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri, nonché, nel caso degli eventi cerebrovascolari, per la valutazione della severità. Realizzata la disponibilità degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari per tutte le aree, verranno stimati, applicando i valori predittivi positivi derivati dalla validazione degli eventi sospetti, i tassi di attacco per primi eventi e recidive, nonché la letalità a 28 giorni.

Proseguirà il follow-up e la validazione degli eventi sospetti coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali identificati nella coorte degli studi longitudinali inclusi nel progetto CUORE; tale procedura prevederà l'aggiornamento dello stato in vita della coorte arruolata, la ricerca per i deceduti delle cause di morte e la loro validazione; la ricerca dei ricoveri per l'identificazione degli eventi sospetti coronarici e cerebrovascolari non fatali e la validazione mediante l'applicazione degli stessi criteri diagnostici specifici utilizzati nei registri di popolazione; in questo modo sarà possibile calcolare i tassi di incidenza per eventi coronarici e cerebrovascolari suddivisi per età e sesso.

Proseguirà per tutto il 2009-2010 l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare; per il 2010 e i primi mesi del 2011 sono programmati gli esami di campioni nelle restanti Regioni: Valle d'Aosta, Liguria, Trentino, Veneto, Umbria, Marche, Abruzzo Campania, Sardegna e Puglia. Verranno calcolate per l'Italia e per le singole macroaree la prevalenza delle malattie cardio-cerebrovascolari di origine arteriosclerotica come infarto del miocardio, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, accidenti cerebrovascolari e *claudicatio intermittens*. Per le singole Regioni i dati saranno disponibili man mano che localmente si termineranno le operazioni di screening e saranno messi a disposizione nel sito web [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

Gli indicatori elaborati dai dati raccolti tramite le tre fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari. In particolare con i dati di incidenza, prevalenza, consumo di farmaci, trattamenti chirurgici, ricoveri ospedalieri, fattori di rischio, utilizzando il modello IMPACT, verrà valutato l'andamento in discesa della mortalità per cardiopatia coronarica (già realizzato in parte nel 2008) e per ictus degli ultimi 20 anni, identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dei fattori di rischio nella popolazione dovuti alla modificazione dello stile di vita. L'implementazione del Modello IMPACT permetterà anche di valutare gli anni di vita risparmiati.

## **Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)**

L'ipotiroidismo congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. La patologia si presenta prevalentemente nelle bambine rispetto ai maschietti e può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore ed il sistema nervoso. Nel mondo un neonato su 3.000-4.000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali

alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa una su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'ipotiroidismo congenito può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di ipotiroidismo congenito) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4, attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'ISS.

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo della patologia e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento di tutti i bambini con ipotiroidismo congenito diagnosticati mediante screening neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita);

l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro, infatti, si sono originati studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di ipotiroidismo congenito e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

### **Piano triennale**

Sebbene nel nostro Paese si effettui un'efficace prevenzione secondaria dell'ipotiroidismo congenito attraverso lo screening neonatale tiroideo su tutti i nati, le cause di questa patologia non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2), rilevate fino ad oggi in pazienti con ipotiroidismo congenito, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari della patologia e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidici congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'ipotiroidismo congenito continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Per tali motivi la programmazione dell'attività connessa al Registro nazionale degli ipotiroidici congeniti verrà focalizzata agli studi di tipo eziologico con particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio genetici e ambientali per la patologia. Per ciò che riguarda lo studio dei fattori di rischio genetici, verrà continuato lo studio sui gemelli affetti da tale patologia. Verranno predisposte, pertanto, nuove azioni per il recupero dell'informazione sulla zigosità dei casi diagnosticati negli anni passati e la raccolta sistematica di questo dato per i nuovi casi. Ciò consentirà di effettuare un confronto statistico delle concordanze per la patologia tra coppie di gemelli monozigoti e dizigoti e di verificare se l'aggregazione familiare sia il risultato di esposizioni "ambientali" condivise o di un comune background genetico per poterne, quindi, stimarne l'ereditabilità.

Per ciò che riguarda invece gli studi sui fattori di rischio ambientali, verrà avviato uno studio di epidemiologia ambientale mirato alla individuazione di una possibile sovrapposizione di *hot spot* sul territorio ad alta incidenza di ipotiroidismo congenito con aree caratterizzate da agricoltura intensiva e/o dalla presenza di siti industriali. Questo studio consentirà di verificare il possibile contributo dell'esposizione durante la gravidanza a sostanze chimiche di sintesi in grado di interferire con la normale funzione tiroidea (interferenti tiroidei). Verrà inoltre attivato uno studio su un modello murino per l'ipotiroidismo congenito, portatore di difetti parziali in geni rilevanti per il differenziamento e la funzione tiroidea (doppio eterozigote per i fattori di trascrizione *Ttf1* e *Pax8*). Essendo il fenotipo patologico non sempre espresso nel modello, verrà verificata l'ipotesi che l'esposizione a interferenti tiroidei possa favorire l'espressione fenotipica in animali caratterizzati da un background genetico suscettibile.

Nel triennio 2009-2011 verrà, inoltre, continuata l'attività di sorveglianza della patologia sull'intero territorio nazionale.

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento di MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

### Piano triennale

Nel prossimo triennio continuerà l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica della legionellosi, prestando in particolare attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici di legionellosi.

Continuerà anche l'attività relativa al II progetto finanziato dal CCM (il primo si è concluso nel 2008), in particolare su uno studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando due metodi: l'esame colturale e la *Real Time* PCR.

Alla fine dell'anno, considerata la grande richiesta, verrà riproposto il corso "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici, microbiologi e tecnici della prevenzione.

## 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 dell'uomo (TSE) su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi

sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri Paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Olanda, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) in Gran Bretagna e successivamente in altri Paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri Paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i casi sospetti di TSE dell'uomo: i casi di MCJ sporadica, i casi iatrogeni di MCJ, le forme genetiche (questi casi includono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, e la insonnia fatale familiare) e i casi di vMCJ.

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali la vMCJ, la MCJ e sindromi correlate sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante di MCJ
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n.118 GU n.75 del 31/03/2003.

## **Piano triennale**

Per il triennio 2009-2011 sono state programmate le seguenti attività, ma la loro attuazione dipenderà dalla possibilità di reperire il personale medico con specializzazione in Neurologia richiesto dalle particolari attività del Registro che al momento ne è sprovvisto:

- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del Registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;

- i casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato;
- se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor (test per la proteina 14-3-3 e in alcuni casi selezionati il test per la proteina tau sul liquor) verranno eseguiti in ISS;
- continuerà il coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo “PRIOSCREEN” ricerca di marker diagnostici preclinici per le encefalopatie spongiformi trasmissibili umane;
- coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l’esame neuropatologico;
- elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell’ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCID;
- utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- utilizzazione del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti;
- avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ;
- partecipazione allo studio europeo di *enhanced surveillance* coordinato dal Dr Steve Collins dell’Università di Melbourne, Australia;
- avvio di indagini epidemiologiche *ad hoc* sui casi di MCJ legati ad impianto di *Dura Mater* con la collaborazione delle Direzioni Sanitarie degli Ospedali in cui sono stati effettuati gli interventi di Neurochirurgia;
- continuazione della collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica e partecipazione alla stesura dei documenti che porteranno alla modifica degli attuali criteri di classificazione insieme ai colleghi dell’EuroCID e dell’ECDC.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all’applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell’applicazione delle tecniche medesime**

Il Registro nazionale delle strutture autorizzate all’applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell’applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l’efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre, per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del Registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

### **Piano triennale**

Per gli anni 2008, 2009 e 2010 raccolta dati da tutti i centri di PMA che afferiscono al Registro nazionale della procreazione medicalmente assistita, relativi all'applicazione delle tecniche di PMA e ai nati in seguito all'utilizzo di tali tecniche e analisi degli stessi.

Preparazione delle relative relazioni annuali al Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Preparazione di uno spot da trasmettere su emittenti televisive RAI e MEDIASET sui temi della prevenzione della sterilità e dell'infertilità commissionato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Realizzazione dei seguenti progetti:

- Studio clinico sulla crioconservazione di ovociti e follow-up dei nati a seguito dell'applicazione di tali tecniche;
- Studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- Studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- Ricerca dell'esposizioni acute e croniche a sostanze d'abuso, fumo, alcol e agenti dopanti in una popolazione di coppie infertili;
- Studio sulla qualità dei gameti;
- Realizzazione del progetto mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva rivolto ai giovani in collaborazione con gli operatori dei Consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Sicilia e Liguria;
- Creare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- Conservazione della fertilità in pazienti oncologici.

Attivazione dei seguenti progetti:

- Procedure innovative per l'identificazione di fattori eziopatogenetici di infertilità maschile;
- Valutazione di polimorfismi genetici correlati con la risposta alla stimolazione ovarica controllata;
- Valutazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi umana.

## **Registro nazionale gemelli**

Il Registro nazionale gemelli (RNG) è uno strumento di ricerca dell'ISS che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando fonti anagrafiche, individuando coppie di persone che hanno lo stesso cognome, luogo e data di nascita. Le coppie di gemelli vengono

selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. È anche attiva, sul sito dell'RNG, una procedura di iscrizione online. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti che dizigoti, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 16.000 a fine 2008) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

L'attività dell'RNG (attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia genetica) è contemplata alla scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il Registro nazionale gemelli adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: [www.gemelli.iss.it](http://www.gemelli.iss.it). 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 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/03).

### **Piano triennale**

Continuerà l'arruolamento dei gemelli tramite gli archivi delle anagrafi comunali: si prevede di raggiungere i 25.000 iscritti alla fine del 2011. Verrà operata la transizione dalla raccolta di dati via questionari postali a quella che utilizza una piattaforma web dedicata.

Nell'ambito della salute mentale e della genetica comportamentale, verrà portato a termine uno studio sulla stima della correlazione genetica tra le dimensioni dei disturbi dello spettro autistico e un altro sulla ereditabilità dei tratti di tipo psicotico e ossessivo. Verrà inoltre avviato un nuovo progetto che riguarderà i correlati biologici del benessere psicologico.

Continuerà la collaborazione con i network clinici di malattie autoimmuni (diabete di tipo1, celiachia, sindrome di Sjogren, malattia di Crohn) per stimare l'ereditabilità delle varie patologie e, eventualmente, la loro correlazione genetica.

Rimarrà attivo l'impegno nel settore della genetica della salute neonatale e infantile (nascite pretermine, ipotiroidismo congenito, asma e allergie). Dopo la fase pilota, verrà avviato lo studio multicentrico su una coorte di gemelli arruolati alla nascita, che prevede la partecipazione di 1.000 coppie di gemelli con un follow-up di almeno 18 mesi.

Continuerà l'attività relativa alla implementazione e istituzionalizzazione della Banca biologica del Registro Gemelli e quella relativa agli aspetti di privacy e di etica della ricerca scientifica in particolare per quanto riguarda l'impatto della donazione, dell'uso dei campioni biologici e della comunicazione dei risultati degli studi.

## **Registro nazionale malattie rare**

Il DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" (GU n. 160 del 12/07/2001 – Supplemento Ordinario n.180/L) all'art. 3 istituisce presso l'ISS il Registro nazionale malattie rare (RNMR).

Il Registro mira ad ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e relativa distribuzione sul territorio nazionale) utili a definire le dimensioni del problema. Il Registro ha lo scopo, quindi, di definire la prevalenza/incidenza delle malattie rare, identificare i possibili fattori di rischio, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001 e si è avvalsa della collaborazione di Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. Fino al 2006, in attesa che tutte le Regioni identificassero mediante delibera regionale i centri per la diagnosi delle malattie rare, il Registro ha raccolto dati epidemiologici provenienti da Centri non ancora autorizzati. Attualmente tutte le Regioni hanno individuato i Presidi con Delibere Regionali e pertanto i dati verranno raccolti solamente dai presidi autorizzati dalle Regioni.

Al fine di aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, l'RNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; tale strumento 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 coordinano le attività e fanno da tramite tra l'ISS e i singoli presidi/centri. Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

L'ISS mette a disposizione il software gratuitamente sia delle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro regionale, sia di quelle che ne sono già in possesso. Inoltre, l'ISS fornisce corsi gratuiti per la formazione degli operatori nelle Regioni che ne hanno fatto richiesta.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun responsabile del Centro di coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

La modalità di invio dei dati può essere di tipo "massivo" dal Centro di coordinamento delle Regioni che hanno già attivato un Registro regionale e "puntiforme" dai singoli presidi/centri dopo la convalida del Centro di coordinamento. Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato un data set minimo di dati da inviare all'RNMR; il data set minimo è pubblicato nell'accordo Stato Regioni del 10 luglio 2007.

Con le Regioni Lombardia, Piemonte, Toscana e Veneto, già in possesso di un proprio Registro regionale, è stato concordato la spedizione di dati contenuti nel data set minimo mediante invio massivo.

I presidi/centri abilitati alla raccolta dei dati epidemiologici coincidono con le strutture individuate dalle Regioni mediante le singole Delibere Regionali (visionabili anche sul sito del Centro Nazionale Malattie Rare [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) alla Sezione "Presidi accreditati dalle Regioni").

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.

## **Piano triennale**

Si prevede:

- L'implementazione delle attività del Registro Nazionale Malattie Rare:
  - avvio di una ricerca attiva, in collaborazione con i Registri regionali per migliorare la copertura nel tempo e nello spazio nella raccolta dei dati relativi ai casi

- incidenti/prevalenti di malattie rare elencate nel DM 279/2001 e successive integrazioni;
- realizzazione di workshop e corsi di formazione, finalizzati alla realizzazione e sviluppo dei Registri regionali delle malattie rare da svolgere sia nelle varie Regioni, sia presso l'ISS e indirizzati agli operatori sanitari individuati dalle Regioni come "referenti" per la raccolta dei dati epidemiologici e come "formatori" per altri operatori attivi localmente;
  - realizzazione di seminari e workshop per la discussione dei dati raccolti, da utilizzare come strumento per identificare bisogni e priorità ed elaborare progetti e studi *ad hoc* utili ad approfondire specifici aspetti emergenti nel contesto regionale e nazionale;
  - realizzazione di Registri di patologia selezionati su specifiche malattie (es. Sclerosi laterale amiotrofica, Sindrome di Rett, Aniridia congenita, Malattia di Duchenne, Fibrosi cistica) che, a scopo di sorveglianza e ricerca scientifica, raccoglieranno dati ulteriori rispetto al data set minimo concordati con le Regioni e relativi all'intero percorso del paziente, dall'identificazione di possibili fattori di rischio alla diagnosi e qualità della vita;
  - creazione di un Gruppo di lavoro con la partecipazione di riconosciuti esperti nazionali per studiare l'epidemiologia delle malattie rare e approfondire le specifiche problematiche connesse (es. epidemiologia dei piccoli numeri) utilizzando alcune malattie rare fra quelle contenute nell'Allegato 1 del DM 279/2001 che, monitorate in termini di incidenza, prevalenza, mortalità e morbilità attraverso le fonti correnti (SDO, Certificato di Assistenza al Parto – CEDAP, Registri regionali delle malformazioni congenite, registri di patologia, base di dati fornite dalle Associazioni dei pazienti), possano fungere da "modello" per altre malattie rare;
  - monitoraggio delle attività assistenziali (con particolare riguardo al ritardo diagnostico e all'integrazione delle diverse fasi dell'assistenza);
  - definizione di studi *ad hoc* sull'impatto sociale ed economico sulle malattie rare.
- Creazione di un Gruppo di lavoro con la partecipazione di esperti nazionali sulla codifica. Tale gruppo di lavoro collaborerà a livello internazionale con il *Working Group "Coding of rare diseases"* della *Task Force Rare Diseases* e della WHO.

## Progetto SARS

Il progetto di ricerca "Lotta alla SARS", finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi ad un eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i Coronavirus, francamente trascurato nel nostro Paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

## Piano triennale

Il Progetto valuterà nel triennio l'uso di alcune proteine ricombinanti dell'involucro virale, generate nei laboratori del Dipartimento, quali antigeni protettivi ai fini vaccinali (collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie dell'ENEA).

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

### – *Obiettivi specifici*

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

### – *Metodo generale*

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei marker sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

### – *Metodo dettagliato*

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta.

Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al CNESPS presso il Reparto di Epidemiologia clinica e linee guida al momento dell'adesione.

### **Piano triennale**

Nel triennio 2009-2011 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta. Sono inoltre previste modifiche al sistema di raccolta dati e studi su argomenti specifici.

- Procedura di inserimento schede tramite web  
Durante il precedente triennio è stato costruito e sperimentato un sito internet attraverso il quale è possibile inserire i dati relativi ai questionari epidemiologici SEIEVA. Già molte ASL hanno aderito al Sistema Informatizzato SEIEVA, nel corso del triennio 2009-2011 verrà potenziato ulteriormente il sito web, consentendo agli utenti di costruire piccoli report a partire dai propri dati. Si cercherà, inoltre, di aumentare il numero di ASL che utilizzano questo sistema, con l'obiettivo di eliminare completamente le schede cartacee una volta che tutte le ASL aderenti al SEIEVA abbiano aderito anche al Sistema Informatizzato SEIEVA.
- Procedure medico-invasive e rischio di epatite parenterale  
Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, verrà eseguita una elaborazione per valutare il rischio di contrarre epatite B o C a seguito di una manovra invasiva diagnostica o terapeutica. I risultati ottenuti verranno confrontati con una analoga stima fatta nel 2001 (dati 1994-1999) per valutare se le suddette procedure siano ancora a rischio di favorire la trasmissione dei virus parenterali o se vi sia stata una maggiore attenzione a questo riguardo.
- Epidemiologia dell'epatite C  
Verrà fatto un aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite C; in particolare verrà valutato l'andamento dei tassi di incidenza e verranno studiati i fattori di rischio che attualmente sono responsabili della diffusione dell'epatite C in Italia.
- Epatite A negli omosessuali  
In questi ultimi anni sono stati segnalati in Europa diversi focolai di epatite A tra gli omosessuali. Il SEIEVA rileva, per ogni caso di epatite virale, il fattore di rischio "rapporti con persone dello stesso sesso". Nel corso del triennio 2009-2011 si cercherà di quantificare e studiare il fenomeno per verificare la presenza di *cluster* anche in Italia o se ci siano stati comunque significativi aumenti di incidenza.

- Vaccinazione anti-epatite B nei gruppi a rischio  
Un importante problema di sanità pubblica riguarda i casi di epatite B insorti in soggetti a rischio, per i quali è raccomandata e offerta gratuitamente la vaccinazione. Attraverso l'archivio SEIEVA verranno così studiati i casi di epatite B in: tossicodipendenti che frequentano i Ser.T., personale sanitario, emodializzati, conviventi di soggetti portatori cronici di HBsAg. All'interno di questa analisi verranno anche studiati i casi insorti in soggetti che avrebbero dovuto essere vaccinati in base alla legge n. 165 del 1991.
- Sorveglianza dei casi di epatite acuta B in soggetti vaccinati per epatite B  
Questo punto rientra nella routine della sorveglianza. L'obiettivo principale è quello di procedere alla caratterizzazione virologica, attraverso l'analisi molecolare degli isolati virali, dei casi di epatite acuta B in soggetti che abbiano ricevuto in precedenza dosi di vaccino anti-epatite B, al fine di definire il ruolo svolto, nell'insorgenza di tali infezioni, dai mutanti virali dell'antigene di superficie. Si prevede che tale studio possa contribuire a definire meglio il ruolo esercitato dalla pressione immunologica nell'insorgenza di mutanti virali e fornire importanti addizionali informazioni sulla validità e quindi il controllo delle campagne vaccinali anti-epatite B.
- Sorveglianza e caratterizzazione clinica, sierologica e molecolare delle epatiti acute B sintomatiche.  
Verrà portato a termine lo studio per la "Sorveglianza e caratterizzazione clinica, sierologica e molecolare delle epatiti acute B sintomatiche" (GISEBA). Allo stato attuale restano da testare alcuni sieri relativi al follow-up dei soggetti arruolati, dopo di che si procederà all'analisi dei dati e alla diffusione dei risultati attraverso un lavoro scientifico.

## **Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)**

Il sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi che la legge 219 del 21/10/2005 si prefigge: autosufficienza in sangue e derivati, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della Medicina trasfusionale. Il progetto si articola su tre macroaree: i) attività e programmazione, ii) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) emovigilanza.

La prima macroarea include la realizzazione di una anagrafica delle strutture trasfusionali (comprendenti i centri regionali sangue, i servizi trasfusionali e le unità di raccolta), una sezione relativa alla raccolta e all'utilizzo del sangue e dei suoi componenti (comprendente la raccolta dei dati relativi alle modalità di raccolta, di produzione, di lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti sia omologhi che autologhi), i dati gestionali comprensivi delle informazioni concernenti la qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e infine la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La seconda macroarea comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi.

La macroarea relativa all'emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica e nelle reazioni indesiderate gravi nei donatori, nella notifica degli effetti indesiderati sui riceventi ed errori trasfusionali e infine, nelle notifiche relative agli incidenti gravi.

Il progetto è stato affidato al CNS che provvede al coordinamento dei flussi informativi dei servizi trasfusionali (art. 12, comma 4, lettera i) legge 219 del 21/10/2005) e che si è avvalso per

la sua realizzazione della collaborazione del gruppo di lavoro per lo sviluppo del SISTRA definito dalla consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

Il SISTRA viene sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità. Il sistema consente due impianti di accoglienza per la trasmissione delle informazioni: i) attraverso il sistema informativo regionale dei servizi trasfusionali della Regione nel cui ambito l'utente svolge l'attività, ii) direttamente attraverso il sistema SISTRA qualora la Regione non disponga ancora di un proprio sistema di accoglienza.

La realizzazione del progetto è stata affidata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali alla ditta Almamiva aggiudicatrice dell'appalto.

Il SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano che offre al cittadino sia prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale sia attività di produzione volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti. L'analisi e la gestione dei flussi informativi sull'attività trasfusionale costituiscono i requisiti essenziali per un sistema di pianificazione della raccolta e della compensazione che sia flessibile, dinamico e in grado di consentire l'erogazione di LEA uniformi e il conseguimento dell'autosufficienza di sangue e emoderivati, quale obiettivo sovra aziendale sovra regionale e sovra nazionale.

### **Piano triennale**

Lo sviluppo del progetto prevede la realizzazione di una sezione dedicata ai dati gestionali comprensivi delle informazioni concernenti la qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi. A tal fine verranno effettuati studi appropriati per individuare indicatori validi e condivisi per monitorare la qualità delle performance all'interno delle strutture trasfusionali. La parte relativa all'emovigilanza prevede sviluppi ulteriori soprattutto in relazione agli incidenti trasfusionali con la possibilità di codificare presidi e apparecchiature coinvolti in caso di incidenti sui materiali. Oltre alla raccolta delle informazioni relative alle notifiche, sarà realizzata un'apposita sezione finalizzata alla raccolta delle informazioni di progetti di ricerca che esulano dal debito informativo. Questa sezione gestita attraverso apposite funzioni dai responsabili dell'emovigilanza del CNS sarà consultabile dagli utenti del sistema.

Presso alcune Regioni è presente la figura del *Clinical Risk Manager*. Una volta verificata, con le strutture regionali di coordinamento, la presenza, l'ambito e le competenze di questa figura e l'esistenza di sistemi informativi regionali preposti alla gestione del rischio, sarà sviluppata un'integrazione tra il sistema di emovigilanza nazionale e i sistemi regionali.

Il monitoraggio del settore dei plasmaderivati verrà attuato attraverso flussi condivisi con l'Agenzia Italiana del Farmaco. Saranno create delle funzioni per connettere online le informazioni necessarie all'identificazione dei reali quantitativi di plasmaderivati consumati in Italia. Questa sarà la base per l'emanazione di linee guida circa l'uso appropriato di tali farmaci.

Verranno elaborate e messe a disposizione degli utenti una serie di elaborazioni consuntive generate automaticamente dal sistema per evidenziare i trend dei consumi e le criticità del sistema. In apposite sezioni di SISTRA verranno inserite le pubblicazioni consuntive periodiche relative alle anagrafiche, ai dati di attività, all'emovigilanza, all'uso dei plasmaderivati e alle altre analisi e valutazioni.

## Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

Il programma ESTHER, attraverso programmi di *partnership* tra strutture italiane impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know out* specifici nel campo dell'AIDS.

### Piano triennale

Il contributo italiano all'alleanza europea ESTHER (alla quale partecipano attualmente dieci Paesi europei) intende andare oltre l'aiuto puntuale di singole realtà progettuali specifiche, seppure queste rappresentino certamente un punto qualificante dell'intervento, per tentare una sintesi conoscitiva dell'approccio di sanità pubblica in essere nelle differenti realtà nazionali dove i singoli interventi sono localizzati. Il nostro Paese è in effetti presente in diverse realtà locali, attraverso numerosi ospedali che sono "gemellati" con ospedali e strutture assistenziali di numerosi Paesi africani.

Gli obiettivi principali del Progetto Esther italiano 2009/2011 sono i seguenti:

- Obiettivo 1  
Descrivere il sistema sanitario del Paese in cui l'intervento si localizza, con la definizione dei livelli di assistenza, le previdenze sociali eventualmente in essere e l'entità della contribuzione individuale secondo la strategia del *cost recovery*.
- Obiettivo 2  
Descrivere l'epidemia di infezione da HIV/AIDS nel Paese oggetto dell'intervento, contestualizzandola nell'ambito dei principali indicatori sanitari e socio-economici.
- Obiettivo 3  
Descrivere le modalità di lotta contro l'infezione da HIV nel Paese oggetto dell'intervento a livello dei sistemi sanitari locali, in particolare le modalità di erogazione dei servizi di screening, presa in carico terapeutica, monitoraggio laboratoristico e assistenza sociale dei soggetti affetti da infezione da HIV in età adulta e pediatrica.
- Obiettivo 4  
Contribuire alla lotta all'infezione da HIV/AIDS a livello locale, fornendo assistenza ai sistemi di presa in carico locale, sia in termini di assistenza medica ma anche a livello dell'organizzazione sanitaria, con interventi tangibili finalizzati: i) alla formazione del personale locale, ii) al miglioramento della diagnosi precoce e alla presa in carico delle persone affette da infezione da HIV/AIDS, iii) alla definizione di modelli pilota di intervento e di somministrazione della terapia.

Risultati attesi dell'intervento sono:

- Il complesso dei dati desunti dai differenti progetti finanziati da ESTHER Italia potrà consentire una ricognizione del ventaglio di strategie poste in essere dai singoli Governi dei Paesi a risorse limitate per fronteggiare l'epidemia di HIV.
- L'analisi della situazione potrà suggerire modalità innovative di supporto alla lotta contro l'HIV/AIDS in questi Paesi, sia in termini di progettualità sanitarie che di assistenza tecnica all'approccio di sanità pubblica che di formazione, realizzando al contempo un potenziale beneficio per il sistema sanitario nel suo complesso.

## Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta circa 33 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità di questi antigeni di superficie nei tipi virali presenti nelle differenti aree geografiche, tra gli individui infettati e anche nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione dei *Centers Disease Control and Prevention* – CDC – di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+  $\geq 400$ /mL e un livello di viremia plasmatica  $\leq 50.000$  copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Si è proseguito il follow-up dei volontari della Fase I all'interno di due studi non interventistici, ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001, il cui scopo principale è il monitoraggio nel tempo della risposta immune indotta dalla vaccinazione. Sono inoltre in corso due studi osservazionali (attivati nel corso del 2007) per il monitoraggio delle risposte immuni dirette contro la proteina Tat nell'infezione naturale sia in soggetti sieropositivi in terapia HAART che in soggetti sieropositivi asintomatici, di fondamentale importanza per lo sviluppo degli studi di Fase II sul vaccino Tat. Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche di Fase I, è stata attivata la Fase II della sperimentazione clinica terapeutica basata sulla proteina Tat al fine di valutare l'immunogenicità e la sicurezza del candidato vaccinale in un numero più ampio di soggetti in trattamento antiretrovirale.

Sono inoltre in corso attività propedeutiche allo sviluppo di *trial* clinici di Fase II del vaccino Tat, che verranno condotte in un numero più ampio di soggetti in Italia e in Sudafrica.

Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di immunogenicità e di sicurezza dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- Immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL (*Cytotoxic T Lymphocyte* – Linfociti T citotossici); mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- Immunità naturale; analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (Fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (Env deleta del dominio V2, DV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro-/nano-particelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

## Piano triennale

La conduzione dei *trial* clinici richiederà la stipula di contratti relativi alla produzione, formulazione e confezionamento del vaccino, con particolare riferimento all'Università di Urbino, nell'ambito della quale è stata realizzata una struttura per la produzione GMP del vaccino, e ad Opera Srl, la *Contract Research Organization* che esegue le attività di monitoraggio e controllo di qualità dei *trial* clinici. Le sperimentazioni cliniche saranno sviluppate come indicato di seguito, e finanziate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per la sperimentazione in Italia, e dal Ministero degli Affari Esteri (MAE) per la sperimentazione in Sudafrica.

Nell'anno 2009 saranno condotte le seguenti attività:

- Follow-up dei volontari arruolati nei *trial* clinici preventivo e terapeutico di Fase I del vaccino Tat  
Proseguiranno le valutazioni virologiche e immunologiche sui volontari che hanno preso parte alle sperimentazioni cliniche di Fase I, relative alla valutazione a lungo termine delle risposte immuni indotte dalla vaccinazione con la proteina Tat.
- Studi osservazionali della risposta immune alla proteina Tat nell'infezione naturale  
Gli studi prevedono l'osservazione delle risposte immuni dirette contro la proteina Tat nell'infezione naturale in soggetti sieropositivi in terapia HAART efficace (ISS OBS T-002), e in soggetti sieropositivi asintomatici (ISS OBS T-003). Entrambi gli studi sono stati concepiti al fine di ampliare le conoscenze sul ruolo protettivo della risposta immunitaria naturale al Tat nella progressione della malattia.
- Sperimentazione clinica terapeutica di Fase II del vaccino Tat  
Continuerà la sperimentazione clinica di Fase II terapeutica (attivata nel corso del 2008) basata sul vaccino Tat in 128 soggetti HIV+ in terapia antiretrovirale HAART. Un aspetto chiave di questo studio è la valutazione delle interazioni tra la terapia antiretrovirale e la

vaccinazione necessaria per la preparazione dei protocolli clinici delle fasi IIB (finanziamento del Ministero della Salute).

- Preparazione dei *trial* clinici di Fase II  
Saranno svolte attività propedeutiche alla preparazione di ulteriori *trial* clinici di Fase II per valutare le risposte immuni al vaccino su un più ampio numero di volontari e per ottenere le prime indicazioni di efficacia, permettendo la messa a punto dei protocolli per la Fase III che avrà l'obiettivo di confermare l'efficacia del vaccino per la prevenzione e la terapia dell'AIDS. Il *trial* di Fase II sarà condotto in Sudafrica in popolazioni ad elevata incidenza e prevalenza di infezione (finanziamento del Ministero degli Affari Esteri).
- *Trial* clinici di Fase I (preventivo) del vaccino combinato Tat/Env  
Sarà attivata la sperimentazione clinica vaccinale preventiva (ISS P-002) di un candidato vaccinale basato sulla combinazione delle proteine Tat ed Env modificato (DV2 Env) di HIV al fine valutarne la sicurezza e l'immunogenicità. I componenti di tale formulazione vaccinale sono stati già testati in *trial* clinici di Fase I, nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e Chiron/Novartis (DV2 Env). Tale studio sarà realizzato nell'ambito del progetto Europeo AVIP, del quale il CNAIDS è coordinatore. (Finanziamento AVIP e Ministero della Salute).
- Preparazione dei *trial* clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino Tat coniugato a micro-/nano-particelle  
Tali *trial* saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una nuova formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro-/nano-particelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di ampliare notevolmente le potenzialità applicative di tale approccio vaccinale in quanto in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente. Tale aspetto assume particolare importanza nella programmazione di *trial* clinici nei Paesi in via di sviluppo (finanziamento del Ministero della Salute).

Nell'anno 2010 saranno condotte le seguenti attività:

- Sperimentazione clinica terapeutica di Fase II del vaccino Tat (ISS T-002)  
Si completerà la fase di trattamento dello studio e sarà disponibile un'analisi *ad interim* delle risposte immuni indotte dalle immunizzazioni con la proteina Tat in soggetti in HAART.
- Inizio del *trial* clinico di Fase II in Sudafrica  
Si avvieranno le procedure di prescreening e arruolamento dei volontari, e successivo inizio delle immunizzazioni, nell'ambito di *trial* clinici multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco. Tale attività saranno realizzate in Sudafrica, in siti clinici presenti in aree ad elevata incidenza e prevalenza di infezione. I siti clinici coinvolti in tali sperimentazioni saranno adeguatamente implementati, con la realizzazione di corsi di formazione mirati al training del personale coinvolto, al fine di garantire un elevato livello qualitativo della sperimentazione stessa.
- Proseguimento del *trial* clinico di Fase I del vaccino combinato Tat/Env (ISS P-002)  
Si completerà la fase di trattamento con il candidato vaccinale basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina DV2 Env in soggetti sani e si procederà con una valutazione preliminare dei risultati ottenuti dallo studio.
- Preparazione dei *trial* clinici di Fase I del vaccino Tat coniugato a micro-/nano-particelle  
Saranno avviate le attività preparatorie per gli studi clinici, inclusa la produzione in GMP di questa nuova formulazione vaccinale.

Nell'anno 2011 saranno condotte le seguenti attività:

- Sperimentazione clinica terapeutica di Fase II del vaccino Tat (ISS T-002)  
Sarà completata l'analisi dei risultati dello studio sulla base dei quali si procederà allo sviluppo successivo delle fasi di studio del candidato vaccinale.
- Conduzione del *trial* clinico di Fase II del vaccino Tat in Sudafrica  
Verranno realizzate in questa fase tutte le attività previste dal protocollo clinico relative alle valutazioni immunologiche e virologiche sui volontari arruolati nel *trial*, saranno inoltre realizzate attività di *counselling* e sostegno psicologico dei volontari. La raccolta dei dati prodotti in questa fase permetterà la realizzazione di una prima analisi interinale sugli esiti della sperimentazione.
- Avvio del *trial* clinico di Fase I del vaccino Tat coniugato a micro-/nano-particelle  
Dopo l'identificazione e la preparazione dei siti clinici, saranno avviate le procedure di prescreening e arruolamento dei volontari e saranno realizzate le valutazioni di innocuità, immunologiche e virologiche, secondo quanto previsto dai protocolli clinici.
- Preparazione e inizio dei *trial* clinici di Fase II del vaccino combinato Tat/Env  
Sarà completata l'analisi dei dati raccolti nello studio preventivo di Fase I, permettendo la preparazione dei protocolli clinici per la realizzazione della sperimentazione di Fase II del vaccino combinato. Sarà pertanto avviata la fase preparatoria ai *trial* clinici di Fase II, volta all'identificazione dei siti clinici e all'avvio delle procedure di prescreening e arruolamento dei volontari.

Saranno inoltre avviate le attività necessarie alla realizzazione della sperimentazione clinica vaccinale in popolazioni pediatriche.

## **Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario**

La sperimentazione in modelli animali, oltre a consentire lo studio di sistemi biologici complessi, costituisce il *trait d'union* tra ricerca di base e traslazionale ed è spesso richiesta come complemento insostituibile nei dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I modelli sperimentali murini offrono particolari vantaggi per la maggiore disponibilità di reagenti, la facilità di stabulazione, i costi ridotti e la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi. Infine, la disponibilità di ceppi di topi immunodeficienti, *knock-out* (KO) e transgenici rappresenta un ulteriore importante vantaggio. Infatti, questi ceppi, frutto dell'applicazione delle più avanzate tecniche di ingegneria genetica alla eliminazione o all'introduzione di geni, costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche. I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID), e i più avanzati modelli NOD/SCID/IL2r-gamma<sup>null</sup>, (Ishikawa, *et al. Nature Biot* 2007;25:1315) consentono il trapianto di tessuti e cellule umani, fornendo l'opportunità di creare xenochimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Inoltre, questi modelli xenochimerici offrono la possibilità di ricostituire, parzialmente ma con sufficiente approssimazione particolarmente se realizzati in topi NOD/SCID/IL2r-gamma<sup>null</sup>, il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune

a vaccini dedicati all'uomo. La stabulazione di questi ceppi di topi, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché i difetti del sistema immunitario di questi animali li rendono particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali.

In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID, e altri ceppi immunosoppressi, è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi, interni ed esterni all'istituto, per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Questa struttura ha infatti caratteristiche peculiari per la possibilità di avviare sperimentazioni in modelli chimerici uomo/topo utilizzando, se necessario, anche agenti patogeni per l'uomo, grazie alla presenza di speciali laboratori P3 dotati di sistemi di barriera microbiologica sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, afferente al Dipartimento BCN, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto ad un training di lunga durata per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali. Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e KO, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologica che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria. I topi transgenici e KO costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni. Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali;
- valutare la capacità di cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire l'infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* l'attività antivirale di inibitori dell'ingresso e della replicazione di HIV in cellule umane;
- valutare, l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;
- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate dal virus Epstein-Barr (EBV) e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici;
- valutare l'efficacia di vaccini basati su DC umane e specifici per antigeni dell'EBV nell'indurre in topi Hu-PBL-SCID una risposta immune umana specifica e nel proteggere contro lo sviluppo di linfomi.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I endogeno nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (BALB-NeuT), mediante studi in ceppi BALB-NeuT *wild type* (WT) o KO per il recettore di IFN di tipo I (IFNAR-I);

- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv WT o KO per IFNAR-I;
- valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per IFNAR-I;
- valutazione del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori;
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma.

Nel complesso, il lavoro svolto testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

### Piano triennale

Per il prossimo triennio 2009-2011 verrà svolta l'attività principale di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici attualmente ospitate nella struttura di stabulario dedicata.

È inoltre previsto lo svolgimento dei seguenti progetti di ricerca:

- valutazione in topi SCID dell'effetto di farmaci con attività pro-apoptotica, sulla crescita tumorale di linee tumorali umane;
- valutazione, in topi HHD transgenici per HLA-A(\*):02.01, dell'immunogenicità del peptide BORIS<sub>8-17</sub> del gene *cancer testis Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS);
- studio delle attività funzionali di DC derivate da topi IRF-8-KO;
- studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e cellule T regolatorie ottenute da topi IRF-1 KO;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune verso antigeni di HPV16 e 18 indotta dalla vaccinazione con DC caricate con la proteina virale E7; tali studi sono finalizzati allo sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina e prevedono la valutazione dell'efficacia protettiva della suddetta vaccinazione contro lo sviluppo di tumori indotti dal trapianto della linea di carcinoma della cervice uterina umana CASKI /SCID;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con corpi apoptotici derivati da cellule della linea di melanoma Me501; tali studi prevedono la futura valutazione della protezione indotta dalla vaccinazione contro la crescita di tumori Me501.
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con la proteina idiotipica VK3-20 di linfomi a cellule B; tali studi sono finalizzati alla preparazione del dossier per l'approvazione di uno studio clinico.

Infine, è previsto l'allestimento e l'utilizzo dei seguenti modelli murini aggiuntivi:

- topi NOD/SCID/IL2r-gamma<sup>null</sup> per il trapianto di cellule da tumori umani;
- topi MT/ret-tg, transgenici per l'oncogene umano ret fuso al *promoter-enhancer* del gene della metallothioneina (MT) murina; tale ceppo, la cui colonia verrà allestita grazie alla collaborazione con il laboratorio del Dott. V. Umansky (*Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*) che fornirà le coppie, rappresenta un modello particolarmente adatto allo studio del melanoma cutaneo maligno umano.

## **Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)**

La finalità del progetto è lo studio per la realizzazione di un sistema informativo che consenta l'integrazione dei dati gestiti dalle biobanche operanti in Italia. Tale sistema consentirebbe di mettere a fattore comune dati eterogenei, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente.

Per la realizzazione del progetto si debbono affrontare le problematiche dai seguenti punti di vista:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (*firewall*, aree DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed *enterprise*, sistemi *antispam*, *intrusion detection and prevention*).

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme *open source*: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi ipotizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che raccolga esigenze specifiche.

### **Piano triennale**

Nel triennio 2009-2011 si aggiornerà ATIM con l'ultima *release*; verrà valutata la possibilità dell'installazione di caBIG confrontando le caratteristiche di entrambi in relazione anche alle indicazioni che vengono da BBMRI, infrastruttura paneuropea di biobanche e risorse di ricerca biomolecolari. Verranno implementate delle procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si valuterà la possibilità di realizzare software specifico per la gestione interna di una singola biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato.

## **Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il Progetto ha per obiettivo l'implementazione di una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) (Monini, *et al. Nat Rev Cancer* 2004), e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei

soggetti trattati (Monini, *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard, *et al. J AIDS* 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Monini, *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Gli studi condotti dal CNAIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di Fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia *debulking* al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di Fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI *in vitro* e in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti ove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

### **Piano triennale**

Nel corso del primo anno verrà completata l'analisi dei dati relativi al *trial* clinico multicentrico di Fase II per la terapia del sarcoma di Kaposi classico con indinavir in monoterapia e verranno avviate le procedure per la registrazione del farmaco per la nuova indicazione d'uso. In collaborazione con la Clinica Dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, verrà proseguito l'arruolamento dei pazienti per lo studio clinico monocentrico di Fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con Indinavir in associazione a Vinblastina e Bleomicina. Lo studio proseguirà nel secondo anno e verrà completato nel corso del terzo anno.

Nel corso di questi studi, oltre alla valutazione della risposta clinica, della farmacocinetica, e della tollerabilità del farmaco, verranno determinati i più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, inclusi livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici, e cellule endoteliali circolanti.

È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Questi studi proseguiranno nel corso del primo e secondo anno. Nel corso del primo anno, verranno identificati i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*. Verranno identificati il meccanismo d'azione degli

HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.

È inoltre prevista entro il primo anno la creazione di un database per la raccolta dei dati epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nel bacino di arruolamento per la futura sperimentazione clinica. Nel corso dell'anno verrà definito il protocollo della sperimentazione clinica per l'approvazione da parte dei comitati etici. Il *trial* clinico di Fase II per la terapia del CIN con HIV-PI verrà condotto nel corso del secondo e terzo anno del progetto.

## Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio (“trans filetico”) attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (vedi *Journal of Experimental Medicine* 2005;202:597) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol* 2005;5; *Trends Mol Med* 2005 Nov 22).

### Piano triennale

Nel triennio è prevista la fase clinica 1 e se i risultati di questa fase indicheranno la sicurezza della preparazione vaccinale, sarà iniziata la fase 2 di immunogenicità del vaccino e protezione nell'uomo. Tutto il Progetto è in collaborazione con la Ditta Novartis.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il “Progetto BPAC” dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma “Mattoni dell'SSN”, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto “Mattone-Outcome”, coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto

Mattoni-Outcome ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto “Mattoni-Outcome-BYPASS”, iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto 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.

Il protocollo di studio e i risultati preliminari sono stati presentati nel corso di un Convegno dedicato alle “Sperimentazioni cardiovascolari del Progetto Mattoni – Misura dell’Outcome” e sono stati pubblicati in un supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

### **Piano triennale**

Proseguiranno le attività sistematiche di produzione di indicatori di esito dell’area cardiocirurgia da database amministrativi, avviate nel progetto “Mattone-Outcome” e proseguite nel programma PROGRESSI.

Verranno portate a termine tutte le attività relative allo studio clinico di valutazione degli esiti BYPASS, inserito quale sperimentazione del Progetto MATTONI; i dati raccolti verranno analizzati tenendo conto degli obiettivi fissati nel protocollo di studio. I risultati finali saranno presentati a dicembre 2009 nel corso di un workshop e pubblicati in un nuovo supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Verrà ulteriormente aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> per consentire il proseguimento della raccolta dati relativi ad interventi di BPAC nei centri cardiocirurgici italiani, e la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti in corso.

Parallelamente, sarà avviato uno studio di fattibilità per la “Valutazione sistematica degli esiti di impianto di valvole cardiache”. Tale studio avrà l’obiettivo di valutare il rischio cardiocirurgico valvolare e gli esiti a breve e lungo termine delle due procedure attualmente utilizzate nel trattamento della stenosi aortica: la sostituzione chirurgica della valvola aortica e l’impianto di protesi transcateretere. Questo studio sarà preceduto da un’analisi preliminare su base di dati amministrativa, e successivamente affiancato dalla raccolta online di dati clinici, a carico dei centri di cardiocirurgia e di cardiologia interventistica che aderiranno a questa nuova iniziativa.

I risultati saranno utili ai fini di una valutazione comparativa di efficacia delle due procedure e quindi alla produzione di linee guida per l’identificazione delle caratteristiche dei pazienti da indirizzare verso l’una o l’altra procedura secondo criteri oggettivi di costo/efficacia.

## **Valutazione degli esiti in relazione a trapianti**

Il tema della “valutazione di qualità” dell’offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della sanità pubblica; il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la

qualità nel Servizio Sanitario Nazionale compresa la tematica delle liste di attesa” strategico “Garantire e monitorare la qualità dell’assistenza sanitaria”. In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell’attività”. È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l’informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti *output* di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- Report card  
ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l’attività.
- Certificazione ISO 9000  
in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale.
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici  
in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.
- Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un “Portale web” dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore.
- L’implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee.
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti.
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- L’implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

## Piano triennale

Nel triennio 2009/2011 il CNT continuerà con la pubblicazione dei dati sul sito del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali secondo i seguenti criteri:

- pazienti adulti trapianto di rene da donatore cadavere
- pazienti adulti trapianto di cuore da donatore cadavere
- pazienti adulti trapianto di fegato da donatore cadavere
- pazienti adulti trapianto di polmone da donatore cadavere
- pazienti adulti trapianto di intestino da donatore cadavere
- pazienti adulti trapianto allogenico
- pazienti adulti trapianto allogenico
- pazienti pediatrici trapianto allogenico.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali.
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale.
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti.
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati.
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti).
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier).
- Sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del *Collaborative Transplant Study* (CTS) ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:

- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore neoplastico.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc), che, in accordo con gli obiettivi europei, prevedeva di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita < 1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefiggeva di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione ( $R_0$ ) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato  $R_0$  dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere < 5%.

Le strategie previste includevano pertanto i seguenti punti: i) raggiungere e mantenere nel tempo, a livello nazionale e regionale, coperture vaccinali per una dose di vaccino morbillo-rosolia-parotite (MPR) nei bambini nel secondo anno di vita  $\geq 95\%$ ; ii) raggiungere una copertura

vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni Regione italiana, sia attraverso le occasioni opportune offerte dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie (svolta negli anni 2004-2005); iii) introdurre la seconda dose di vaccino MPR e raggiungere una copertura del 90% all'età di cinque-sei anni; iv) strategie mirate per l'eliminazione della rosolia con azioni rivolte alle donne in età fertile o in gravidanza e al personale esposto ad un elevato rischio professionale. In particolare, il Piano sottolineava la necessità di utilizzare le occasioni opportune per vaccinare le donne in età fertile suscettibili e di identificare le donne suscettibili in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza).

Altre azioni previste per raggiungere gli obiettivi del Piano includevano il miglioramento della sorveglianza del morbillo introducendo anche il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi, e l'introduzione della sorveglianza della rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è indispensabile un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie in questione.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio (classe II), sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con l'RMI/CNESPS che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente all'RMI/CNESPS e da aprile 2007 i dati del sistema di sorveglianza speciale del morbillo. Tale sistema è stato istituito per migliorare la sorveglianza del morbillo soprattutto in termini di tempestività completezza ed esaustività.

Il nuovo sistema di sorveglianza speciale per il morbillo prevede che i medici segnalino i casi sospetti alla ASL entro 12 ore, e che la ASL effettui l'indagine epidemiologica, la ricerca attiva dei contatti, la vaccinazione dei contatti suscettibili, e la raccolta di campioni biologici per la conferma di laboratorio e la genotipizzazione. Il sistema prevede inoltre l'utilizzo di un modulo standard per la segnalazione immediata dei casi individuali alla Regione e da questa al Ministero della Salute e all'ISS (RMI/CNESPS), e l'indagine di tutte le epidemie, per consentire l'attuazione delle appropriate misure di controllo e l'accertamento delle cause.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEMRc è basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali, per Regione e ASL, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

### **Piano triennale**

Nel 2009-2011 l'RMI/CNESPS contribuirà ad elaborare un aggiornamento del Piano nazionale di eliminazione per il biennio 2009-2010, con nuove strategie di intervento in vista del 2010, anno in cui la WHO ha previsto la certificazione dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Europa.

Verranno poi proseguite le attività già avviate, in modo da ottenere i dati epidemiologici necessari per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo e rosolia congenita.

Il Gruppo di coordinamento del Piano ha chiesto all'RMI/CNESPS di condurre una *survey* di ricognizione per verificare, a livello regionale e di ASL, lo stato di attuazione delle attività previste dal PNEMRC ed evidenziare le difficoltà emerse nell'implementazione del Piano stesso.

Verranno inoltre analizzati i dati relativi all'indagine campionaria di copertura vaccinale ICONA 2008, per stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR nei bambini tra 12 e 23 mesi e nei quindicenni.

I dati raccolti saranno analizzati in modo da valutare i seguenti indicatori del Piano, a livello nazionale, regionale e di ASL:

- Copertura vaccinale per prima dose di MPR entro i due anni di età per anno di calendario, stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e in base ai dati ICONA e a quelli raccolti attraverso la *survey* di ricognizione.
- Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario, stimato in base ai dati ICONA e a quelli raccolti attraverso la *survey* di ricognizione.
- Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, per coorte di nascita e anno di calendario, ottenuto in base ai dati ICONA e a quelli raccolti attraverso la *survey* di ricognizione.
- Proporzioni di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel *post-partum* o post interruzione di gravidanza, rilevate tramite la conduzione di indagini campionarie *ad hoc*, condotte in reparti di maternità.
- Proporzioni di casi notificati con informazioni su variabili chiave (età e stato vaccinale), valutate sulle notifiche obbligatorie, sulle segnalazioni del sistema di sorveglianza speciale del morbillo e su quelle del sistema sentinella SPES.
- Proporzioni di casi di morbillo con campioni adeguati e risultati di laboratorio, proporzioni di casi confermati in laboratorio con fonte di infezione identificata, proporzioni di epidemie indagate, in base al sistema di sorveglianza speciale del morbillo.
- Livello di completezza delle notifiche obbligatorie di morbillo e rosolia, stimato in base al confronto con i dati ottenuti dal sistema di sorveglianza speciale e sistema sentinella SPES.
- Incidenza del morbillo e della rosolia per mese, anno e fascia di età, valutata in base alle notifiche obbligatorie, al sistema di sorveglianza speciale del morbillo e al sistema sentinella SPES.
- Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
- Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
- Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza e rosolia congenita con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

## **Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini**

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la

Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato in ISS) ha elaborato il documento “La Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” disponibile dal 2007 sulla home page dell’area tematica “Interferenti Endocrini (IE)” del sito ISS (<http://www.iss.it/inte>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata all’identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

Per il 2008 è previsto il rinnovo del gruppo di lavoro.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell’essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dall’EFSA (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione dell’esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell’esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia Europea per l’Ambiente e la Salute.

L’esposizione dell’ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell’ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un’azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell’ISS, hanno indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell’analisi del rischio e della prevenzione basata sull’evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per l’ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l’elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l’infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici; Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

## **Piano triennale**

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell’esposizione a IE, le attività previste in ISS, nel triennio 2009-2011, possono essere riassunte come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti di comunicazione già elaborati nell’ambito del progetto;
- capitalizzare il censimento nazionale e la finalizzazione del documento CNBB per la costituzione di una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- organizzare, in collaborazione con il consorzio di PREVIENI e la nuova Società Italiana Ambiente e Salute (ISEH, [www.iseh.it](http://www.iseh.it)), un incontro nazionale sullo sviluppo e uso dei *biomarker* nel campo degli IE e per l’integrazione tossicologia-epidemiologia.

**Attività amministrativa**



L'attività amministrativa, nel triennio 2009-2011, avrà l'obiettivo di creare la migliore sinergia possibile tra struttura amministrativa e struttura tecnico-scientifica, riservando particolare attenzione alle problematiche derivanti dal decentramento amministrativo-contabile (operativo dal 2004) e continuando nell'attività "formativa" dei componenti il c.d. "nucleo amministrativo".

In tale ottica si provvederà all'elaborazione di ulteriori moduli che – affiancandosi a quelli originali dell'acquisto di beni e servizi e delle missioni – trattino le problematiche relative alla gestione fiscale. Obiettivo di tale attività "di supporto" è la corretta tenuta della contabilità finanziaria, economico-patrimoniale e delle relative contabilità settoriali.

Si cercherà, inoltre, di migliorare il raccordo tra Centri di Responsabilità Amministrativa (CRA) e amministrazione centrale al fine di consentire una migliore gestione dei finanziamenti derivanti da enti esterni, attraverso la stipula di convenzioni, oltre che avviare un sistema di rilevazione dei costi, secondo i principi di una contabilità analitica. Nel rispetto di tale indirizzo, la gestione delle risorse economiche sarà effettuata al fine di ottimizzare il funzionamento dei Dipartimenti e dei Centri dell'Ente.

Particolare attenzione verrà riservata all'attività finalizzata all'aumento delle entrate c.d. "proprie", quali ad esempio quelle derivanti dai servizi a pagamento resi a terzi e dalle commesse svolte nell'ambito dell'attività di ricerca demandate all'Ente.

La Direzione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche offrirà, anche per il triennio che si andrà ad affrontare, il necessario supporto ai ricercatori nella evidenziazione dei costi necessari alla realizzazione di specifici progetti di ricerca, nel momento in cui i ricercatori stessi presenteranno proposte di finanziamento agli enti esterni. In particolare, tra i costi diretti, sarà privilegiata l'esatta determinazione del costo del personale strutturato, direttamente coinvolto nel progetto, oltre che la determinazione dei costi delle attrezzature scientifiche in rapporto alla percentuale di utilizzo nel progetto.

Anche per il triennio 2009-2011 è prevista la stipula di nuovi contratti con la Commissione Europea nell'ambito del Settimo Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo, che riconosce, quale unico sistema di contabilità, il sistema del FULL COST per la valutazione delle ricerche di finanziamento.

La partecipazione a tali tipi di finanziamenti – che impongono all'Istituto il rispetto di regole di rendicontazione tipiche di una contabilità analitica – daranno ulteriore impulso alla Direzione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche per proseguire nell'iniziativa di attivare procedure che possano consentire l'esatta determinazione di tutti i costi diretti che contribuiscono alla realizzazione degli specifici progetti di ricerca finanziati.

Per quanto riguarda la determinazione del costo del personale, si richiederà l'attivazione, all'interno del sistema di rilevazione della presenza (TIME WORK), della funzione *time-sheet*. Tale rilevazione permetterà di quantificare, con maggiore precisione, il costo del personale strutturato da imputare sui progetti, in proporzione al tempo dedicato ad essi. Realizzato l'ambiente di prova, verrà scelto un CRA quale Centro pilota, al fine di testare il corretto funzionamento del programma implementato.



## **Programmazione delle risorse**



## Piano finanziario

L'attuale congiuntura economica determina che – anche nel triennio in esame – la situazione dei trasferimenti erariali si presenta problematica.

Già in passato si è evidenziato come, nel momento della trasformazione dell'Istituto in Ente, nulla sia stato previsto, per dotarlo di un'adeguata provvista finanziaria, trascurando la valutazione del costo che avrebbe comportato la modifica strutturale e organizzativa. Tale modifica, nel riconoscere all'Istituto autonomia finanziaria, ha determinato – tra l'altro – che quest'ultimo abbia coperto con proprie risorse il rinnovo contrattuale, relativo al quadriennio 2002-2006, con un costo di circa 21.000.000,00 di euro. Analogamente, dovrà provvedersi per la tornata contrattuale al momento ancora in discussione e che, prevedibilmente, si concretizzerà nel periodo temporale di riferimento.

A ciò si aggiunga come, a far data dal 2007, la Legge Finanziaria (art. 1, co. 482) abbia disposto un accantonamento annuale sullo stanziamento iscritto sul capitolo 3443 "Fondo occorrente per il funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità" dello stato di previsione della spesa del Ministero della Salute.

Da ciò deriva un significativo paradosso: da un lato crescono le esigenze finanziarie dell'Istituto, soprattutto in relazione ai nuovi e ulteriori compiti che gli vengono conferiti dal DPR n. 70 del 2001, per effetto della sua trasformazione in Ente autonomo e, dall'altro lato, diminuisce l'assegnazione delle risorse, senza nemmeno tener conto del naturale processo inflattivo.

Questa situazione desta non poca preoccupazione, perché viene ad incidere significativamente sulle risorse "discrezionali" da destinare alle attività istituzionali.

La problematicità della dotazione finanziaria risulta ancora più significativa, laddove si considerino le assegnazioni previste dal bilancio pluriennale per gli anni 2010 e 2011 che, a fronte di una dotazione di circa 106.000.000 di euro assegnata per l'anno 2009, prevedono dotazioni di € 97.928.000 per ciascun anno.

Ulteriore elemento di criticità emerge laddove si consideri che l'Istituto – a far data dal 2007 – è uno dei destinatari delle procedure di stabilizzazione, finanziate con fondi aggiuntivi per il solo 2007; l'Istituto continuerà a gestire – come già avvenuto nel 2008 – il processo di stabilizzazione con le risorse generate dal *turn-over* del proprio personale.

Quale ulteriore dato di bilanciamento si pone quello determinato dalla enorme capacità attrattiva dei ricercatori dell'Istituto, che consente di incrementare il budget ordinario mediante l'affidamento di convenzioni e/o progetti da parte di istituzioni nazionali e internazionali. Anche nel triennio in esame si continuerà nella valutazione dei costi che l'Istituto sostiene per portare avanti progetti commissionati, recuperando, in tal modo, risorse aggiuntive rispetto a quelle "strutturali".

L'Istituto ha registrato, negli ultimi anni, significativi incrementi di risorse derivanti da più fonti, quali quelle della UE, del MIUR, del Ministero degli Affari Esteri e del Ministero della Salute. In quest'ultima voce vanno compresi non soltanto i fondi 1% della ricerca corrente e di quella finalizzata, ma anche quelli derivanti da compiti e da progetti speciali affidati all'Istituto sia per la ricerca intramurale, che per quella extramurale.

L'analisi di questi progetti mostra la loro sostanziale aderenza alle finalità istituzionali che l'Istituto persegue. Pertanto, a fronte di un trasferimento erariale che potrà difficilmente discostarsi dai livelli attuali, queste risorse possono essere ragionevolmente considerate aggiuntive a quelle strutturali.

L'impegno del prossimo triennio sarà quello di continuare nella valutazione dell'incidenza dei costi che l'Istituto sostiene per portare avanti i progetti commissionati, ottenendo così un recupero di risorse non indifferente; in tale ottica, un ruolo significativo sarà indubbiamente

svolto dalle modifiche del regolamento delle tariffe previste per i servizi a pagamento dell'Istituto.

Nel periodo in esame è, infatti, in programma la revisione di quest'ultimo, per adeguare le tariffe all'effettivo costo del servizio richiesto, garantendo la congruità delle medesime, e individuare eventuali nuove tipologie di servizi.

Per ottenere tale risultato, si procederà ad un'analisi di tutte le attività svolte all'interno delle strutture, adottando, tra l'altro, una valutazione comparativa delle tariffe relative ai servizi forniti da organismi simili, nonché criteri di indagine concentrati sulla logica economica di copertura dei costi della prestazione.

Tutte le integrazioni che si proporranno al tariffario attualmente vigente saranno determinate tenendo massimamente conto – ai sensi dell'art. 26 del Regolamento di disciplina amministrativo-contabile di questo Istituto (D.P. 24 gennaio 2003) – delle spese necessarie alla rilevazione dei costi sostenuti per il relativo servizio.

Avvenute le necessarie fasi di confronto con i referenti individuati dai Direttori di Dipartimento e di Centro e di analisi della documentazione presentata, si valuterà l'ipotesi di modificare alcune delle tariffe attualmente applicate e prevedere l'introduzione di nuove tipologie di servizio che l'Istituto, qualora si concordi con l'orientamento espresso, potrebbe tariffare. A tale proposito, si ritiene opportuno precisare che, in alcuni casi, allo stato attuale, non esiste ancora un provvedimento normativo *ad hoc* che individui l'Istituto quale soggetto deputato a svolgere determinati servizi a pagamento nonostante la loro specificità.

## Piano per il personale

La programmazione del fabbisogno di personale del precedente triennio 2006-2008, emanata sulla base dell'allora vigente disciplina delle assunzioni, prevedeva di bandire concorsi per un cospicuo numero di unità, per un totale di 399 posti. Nell'ambito di tale programma erano presenti, tra l'altro, i seguenti profili:

### Piano assunzioni 2006-2007-2008

Profilo	Unità
Ricercatore	161
Cter	85
Caer	34
Opter	83

Tale importante programmazione rispondeva all'esigenza di colmare le consistenti carenze in pianta organica.

A tale piano assunzioni non è mai stata data completa attuazione attraverso l'espletamento di procedure concorsuali in quanto, a seguito dell'entrata in vigore della normativa contenuta nelle leggi finanziarie 2007 e 2008 in tema di stabilizzazione del personale con contratto a tempo determinato, si è reso necessario operare alla luce di quanto previsto dalla nuova disciplina e, pertanto, non sono stati banditi concorsi ma si è "stabilizzato" il personale in possesso dei requisiti previsti dalla Legge.

Dunque negli anni 2008, 2009 e 2010 di fatto si è proceduto, quasi esclusivamente, all'assunzione di personale in possesso dei requisiti prescritti per la stabilizzazione per un totale

di 276 unità di personale nei vari profili, nel rispetto del limite complessivo (399) di unità previste dal piano assunzioni deliberato per il triennio 2006-2008 e sostenuto anche nella previsione di dettaglio per profilo.

#### Personale stabilizzato I-II-III fase

Profilo	Unità assunte
Ricercatore	93
Cter	97
Caer	44
Opter	42

È chiaro quindi che, di fatto, il piano triennale 2006-2008 è stato rispettato – anche se con uno strumento giuridico diverso dai pubblici concorsi – ma non completato.

Solo nel 2010, a seguito della legislazione sopravvenuta e di nuove direttive impartite dal Dipartimento della Funzione Pubblica con la circolare n. 10 del 18/10/2010, con la quale si invitavano le Amministrazioni a ridefinire la programmazione triennale di fabbisogno di personale, adeguandola alle nuove limitazioni nonché al nuovo contesto ordinamentale, il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 29/11/2010 ha potuto deliberare una nuova programmazione triennale del fabbisogno di personale per il triennio 2010-2012 così come riportata nella seguente tabella.

Profilo	Carenze in pianta organica	Personale in servizio	Dotazione organica	Ipotesi autorizzazione a bandire 2010	Ipotesi 2011	Ipotesi 2012
Ric III livello	140	523	663	52	8	7
Tecnologo	13	39	52	1 Dirigente tec. I liv. 3 tecnologi III liv.	1 tecnologo	1 tecnologo
Funz. Amm.	25	56	81	1	3	1
Cter	89	547	636	33	5	4
Caer	30	161	191	8	1	1
Opter	57	188	245	8	1	1
<b>Totale</b>	<b>354</b>	<b>1514</b>	<b>1868</b>	<b>106</b>	<b>19</b>	<b>15</b>

Dal prospetto si evidenziano le carenze di personale rispetto alla dotazione organica, di qui la necessità di prevedere procedure concorsuali atte a reperire i profili professionali necessari per garantire l'adeguato svolgimento delle funzioni istituzionali proprie dell'Ente.

Tutto è, ovviamente, parametrato alle risorse rese disponibili a seguito dei pensionamenti annuali sulla base delle facoltà assunzionali consentite dalla vigente normativa.

Su tali basi si sta procedendo a bandire concorsi per 106 unità di diversi profili a seguito di provvedimento autorizzatorio.

Nel predisporre i bandi di concorso relativi al sopra citato piano di assunzioni si darà applicazione a quanto previsto dall'art 17 comma 10 del DL 78/2009 che ha introdotto, per l'accesso al pubblico impiego, un particolare percorso per tutti coloro che si trovino in possesso dei requisiti utili per la stabilizzazione, mediante la previsione di una riserva non superiore al 40% dei posti messi a concorso, per il personale in possesso dei requisiti previsti dalla Legge.

Tale previsione normativa consente di dare concreta attuazione a quanto programmato nel piano assunzioni 2006-2008 circa l'esigenza di procedere gradualmente alla trasformazione dei contratti a tempo determinato in contratti a tempo indeterminato.

### **Tempo determinato e borse di studio**

Nel triennio il ricorso a contratti a tempo determinato sarà limitato ai casi di stretta necessità e sarà comunque correlato alle esigenze di personale per lo svolgimento di progetti di ricerca.

La durata dei contratti sarà dunque collegata alla durata dei progetti che ne costituiscono fonte di finanziamento.

Continuerà l'attività di formazione, mediante borse di studio dedicate al personale neo laureato, senza che ciò costituisca ovviamente strumento sostitutivo di reclutamento del personale.

**Note conclusive**



Dall'analisi del piano si mette in evidenza che la trasformazione organizzativa e strutturale dell'Istituto, avvenuta in aderenza al DPR 70, appare pienamente idonea a realizzare la sua missione di organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e del Servizio Sanitario Nazionale.

Questo obiettivo viene perseguito grazie alla piena osmosi tra attività di ricerca e attività di servizio. I due aspetti, lungi dall'escludersi, si completano a vicenda.

L'eccellenza scientifica perseguita è infatti la più sicura garanzia dell'attività di servizio e di consulenza svolta dall'ISS a favore dello Stato, della Comunità Europea e delle Regioni.

Tutta l'attività svolta è sottoposta a un rigoroso controllo di valutazione secondo criteri derivanti da sistemi utilizzati a livello internazionale (impact factor, ecc.). Tali criteri tengono conto della qualità scientifica, dell'impatto sociale ed economico e della valutazione costo/beneficio della ricerca.

Va sottolineata con soddisfazione la qualità della produttività scientifica dell'Istituto, come risulta dalla Figura 9 (pag. 125). Tale valutazione ovviamente dovrà riguardare anche l'attività di consulenza di servizio e di controllo svolta per lo Stato e le Regioni.

Tra gli obiettivi del triennio il Piano Sanitario Nazionale prospetta anche una sinergia programmatica in primo luogo con tutte le istituzioni afferenti al Ministero della Salute, ma anche estesa alle altre istituzioni scientifiche quali Università ed enti afferenti a vari Ministeri (MIUR, Risorse Agricole, Industria).

Pertanto l'Istituto continuerà ad operare per costituire reti strutturali e progetti coordinati fra le diverse istituzioni collegate con il Ministero della Salute (IRCCS, IZS, ISPEL), anche ai fini dell'accesso al VII Programma Quadro Europeo di Ricerca.

Inoltre consoliderà la collaborazione con il MIUR, con particolare riferimento ai progetti strategici del PNR che riguardano la post-genomica, l'ingegneria biomedica, le neuroscienze e la sicurezza e qualità dell'alimentazione. In tale contesto va segnalato il successo ottenuto dall'Istituto per l'approvazione da parte del MIUR di numerosi progetti riguardanti la competitività industriale.

Va inoltre considerata la situazione dell'Istituto con riferimento alla sua riorganizzazione dipartimentale e tecnico-amministrativa seguita al DPR 70. Complessivamente la ristrutturazione ha prodotto risultati soddisfacenti nei termini nei quali essa ha saputo indurre un maggior coordinamento fra le varie attività.

Il Regolamento di struttura dell'Istituto, emanato con Decreto del Presidente nel gennaio 2003, ha dato maggiore elasticità e flessibilità alle sue strutture tecnico-scientifiche e di conseguenza ai suoi piani di attività; è infatti possibile, con delibera del Consiglio di Amministrazione, istituire nuovi Centri, anche a carattere temporaneo, per rispondere a particolari e contingenti situazioni di necessità.

Per l'Istituto è prevista anche, per Regolamento, la possibilità di stipulare convenzioni, contratti e accordi di collaborazione nonché di costituire o partecipare a consorzi, fondazioni o società; ciò permette all'ISS una più stretta collaborazione con altri enti o organismi, sia nazionali che internazionali, allo scopo comune di perseguire il raggiungimento di obiettivi di salute pubblica.

Il nuovo assetto dell'ISS ha portato notevoli sviluppi in tutti i settori e, fra tutti, occorre fare l'esempio di quello dei farmaci. La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita e innovazione per il Paese e l'ISS è l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

In questi ultimi anni sono stati notevolmente ridotti i tempi di valutazione delle richieste, che ormai sono del tutto in linea con quelli degli altri Paesi europei. La riduzione dei tempi di istruttoria non ha però penalizzato la qualità e il grado di approfondimento dei pareri. Inoltre, gli

utenti hanno cominciato a percepire l'Istituto come un interlocutore più aperto e affidabile, rispondendo con un netto aumento del numero di richieste presentate.

In conclusione, si può dedurre con motivata convinzione che il piano prospettato non solo è pienamente in linea con gli indirizzi tecnico-strategici delineati nel PSN 2006-2008, ma si configura come uno strumento essenziale per l'effettivo passaggio dal governo della Sanità al governo della Salute e per il nuovo assetto dei servizi per la salute che si è venuto configurando nel nostro Paese.

La trasformazione dell'Istituto realizzata con il DPR 70 e con la sua riorganizzazione strutturale rappresenta un'ulteriore garanzia del perseguimento degli obiettivi alla base del piano triennale.



*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma  
Roma, marzo 2011*