



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
PIANO ATTIVITÀ 2012-2014**

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

Vol. 1

Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità. Piano Attività 2012-2014. Descrizione di Dipartimenti, Centri, Servizi e Progetti speciali. Vol. 1.

2012, iii, 236 p.

Il presente Piano Attività 2012-2014 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 (2009-2011). Il secondo volume presenta le linee di ricerca e le attività di controllo per il triennio 2012-2014 suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi. Il terzo volume riporta in elenco alfabetico le pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS prodotte nel triennio 2009-2011.

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

Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità. Activity Plan 2012-2014. Description of Departments, Centres, Services, and Special projects. Vol. 1.

2012, iii, 236 p. (in Italian)

This Plan 2012-2014 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 (2009-2011). The second volume offers the research and the control activity for 2012-2014 divided into Departments, Centres and Services. The third volume contains the alphabetical list of the bibliographic references of the publications of ISS scientists in 2009-2011.

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.

© Istituto Superiore di Sanità

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

INDICE

Lista degli acronimi	i
Premessa	iii
Quadro generale	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	16
Attività internazionali	17
L'Istituto Superiore di Sanità nel nuovo assetto dei servizi per la salute italiana	23
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo.....	25
L'Istituto Superiore di Sanità nella transizione dalla sanità alla salute	29
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale.....	29
Attività di ricerca e controllo per Dipartimenti, Centri e Servizi	35
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	39
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze.....	43
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.....	49
Dipartimento del Farmaco	52
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....	62
Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.....	65
Dipartimento di Tecnologie e salute.....	70
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	74
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	78
Centro nazionale delle sostanze chimiche	87
Centro nazionale malattie rare	91
Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici.....	94
Centro Nazionale Sangue	97
Centro Nazionale Trapianti.....	100
Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici.....	102
Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale.....	103
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali.....	106
Ufficio per le relazioni esterne	110
Unità di bioetica	112
Risultati dell'attività dell'ISS nel triennio 2009-2011	114

Progetti speciali	119
Accordo di collaborazione Italia-USA	121
Malattie rare.....	121
Oncologia.....	122
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	124
Accordo tra ISS e <i>National Library of Medicine</i> (NLM): formazione medica e servizi sanitari.....	125
Archivi sostanze e preparati pericolosi.....	125
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale	127
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	129
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (<i>European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN</i>).....	131
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	133
Banca di campioni biologici.....	134
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi (sequenziamento DNA, analisi immagini, banche dati).....	137
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia	139
Controllo dei dispositivi medici.....	140
EpiSouth: coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nei Paesi dell'area del Mediterraneo e nei Balcani	141
<i>EU JOINT ACTION: health examination survey</i>	143
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT).....	145
Il nodo nazionale di <i>Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure</i> (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche	148
Il nodo nazionale di <i>European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine</i> (EATRIS) e la rete italiana IATRIS	150
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	152
Il volo di Pègaso	156
Incidenti in ambienti di civile abitazione.....	157
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	158
Lotta al doping sportivo.....	161
OKkio alla SALUTE	161
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	163
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga	165
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie	166
Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite ViRale (PITER)	167
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta	168
Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri.....	169
Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma “Guadagnare Salute”.....	172
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS	175
Programma Oncotecnologico	176
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	178
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	180
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	181
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC).....	183
Registro nazionale della legionellosi	185
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	187
Registro nazionale gemelli	188
Registro nazionale malattie rare	190
Ricerca per la salute globale	192
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)	198
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)	200
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS	201
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)	203
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario	205
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)	208
Trial clinici di fase III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	209
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia	211
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	212
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	214
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	215
Attività gestionale, tecnica e amministrativa	217
Direzione Generale	219
Attività tecnica	220
Attività amministrativa	224
Piano per il personale	224
Piano per le risorse	229
Note conclusive	233

LISTA DEGLI ACRONIMI

Dipartimenti

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

Centri

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

Servizi

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

URE	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.

La "logica di programma" per l'ISS prosegue anche con la riforma dell'ente e l'adozione del nuovo statuto emanato con DPR 70/2001, il cui art. 14 recita "L'Istituto Superiore di Sanità opera sulla base di un proprio piano triennale di attività, aggiornabile annualmente, che stabilisce gli indirizzi generali, determina obiettivi, priorità e risorse per l'intero periodo, in coerenza con il Piano Sanitario Nazionale."

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 2014), 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 del Servizio Sanitario Nazionale (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).

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 (UE).

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del

PSN e con gli obiettivi del Programma nazionale per la ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

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

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

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

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

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

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

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino per la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS), basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero degli Affari Esteri (MAE) permetteranno di continuare e completare la fase II sia in Italia che in Africa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario.

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

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

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

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

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

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

Attività di formazione

Quadro di riferimento

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

In relazione al quadro di riferimento generale appena delineato, nel triennio 2012-2014 si organizzeranno manifestazioni rispondenti al fabbisogno formativo del personale dell'SSN 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 dell'Organizzazione internazionale per la normazione (*International Organization for Standardization*, ISO) 9001:2008 e dal progetto ECM (Educazione Continua in Medicina) nel contesto del quale l'ISS è accreditato formalmente come provider dall'anno 2011.

Linee di sviluppo triennale

L'attività dell'Ufficio saranno sviluppate nel prossimo triennio secondo la visione e le linee d'azione già concretamente delineate e attuate a partire dagli anni 2011-2012. Detta visione prevede infatti lo sviluppo e la conduzione di attività di formazione in sanità pubblica in stretta collaborazione con i maggiori attori del sistema di sanità pubblica nazionale: il Ministero della Salute, le Regioni e Province autonome, le strutture sanitarie locali, le Università e le Società scientifiche.

Anche in vista di eventuale futuro riordino dell'ente, queste attività mirano a consolidare e promuovere al massimo livello la funzione formativa e tecnico-scientifica dell'ISS all'interno del sistema salute italiano, valorizzandone le competenze in esso presenti e raccordandole opportunamente sia con le entità sanitarie nazionali, regionali e locali che con enti di altri Paesi e organizzazioni internazionali.

Principali progetti di riferimento

Uno dei filoni principali d'azione per il triennio 2012-14 è costituito dalle attività previste dal progetto finanziato dal Ministero della Salute-Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) dal titolo "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione".

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

Il progetto non si limita quindi a una mera definizione del fabbisogno formativo, ma si prefigge anche di condividere con le strutture regionali il patrimonio di conoscenze e competenze sviluppato dall'ISS in tema di formazione in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. Non v'è dubbio che la strutturazione dei protocolli di formazione, al pari delle azioni cliniche/sanitarie, debba fare infatti riferimento metodologico alle prove di efficacia riportate dalla ricerca sui meccanismi di apprendimento dell'adulto (*andragogia* e *Best Evidence in Medical Education*, BEME) e tendere la propria attenzione alla valutazione dei risultati a vari livelli: dall'acquisizione di nuove competenze, al miglioramento delle pratiche professionali con impatto positivo sulla efficacia ed efficienza dei servizi e il fine ultimo di migliorare e promuovere la salute dei cittadini. Al fine di garantire una ottimale, continua e dinamica interazione tra ISS e partecipanti regionali, il progetto prevede l'attivazione di un'apposita pagina web, oltre alla organizzazione di incontri residenziali di lavoro (*workshop*) e alla conferenza finale per la divulgazione dei risultati. Il progetto offre l'opportunità, con un investimento capitale limitato e quindi fattibile, di attivare un sistema di consultazione e condivisione che, se ritenuto utile, potrà essere in seguito mantenuto con un modesto impegno finanziario delle Regioni a fronte di una maggiore rispondenza dei percorsi formativi organizzati dall'ISS alle necessità regionali in tema di prevenzione e sanità pubblica. Il progetto

si caratterizza quindi sia per un soddisfacente livello di fattibilità che per una potenziale prospettiva di sostenibilità per gli anni a venire.

Il progetto offre, come beneficio aggiuntivo e trasversale, l'opportunità di attivare un proficuo scambio tecnico-scientifico tra Regioni e ISS (alleanze tra *stake-holder*) sulle tematiche di formazione efficace (in grado di generare a cascata il cambiamento professionale, il miglioramento dei servizi, il miglioramento degli esiti ed eventuali sinergie d'azione interregionali) applicabili allo sviluppo delle risorse umane dell'SSN operanti nei dipartimenti di prevenzione territoriali e nelle strutture regionali deputate alle attività di prevenzione.

Nel complesso, dunque, il progetto si propone di attivare un meccanismo utile, nell'immediato, al supporto attuativo dei piani di prevenzione regionale e, nel più lungo termine, a una ottimizzazione della funzione formativa in sanità pubblica dell'ISS in risposta alle sempre nuove esigenze dei sistemi sanitari regionali e in armonia con le indicazioni e le linee programmatiche indicate a livello nazionale dal Ministero della Salute.

Il progetto si concluderà nell'anno 2014 con una conferenza nazionale conclusiva e la progettazione di due percorsi formativi complessi di interesse per più Regioni.

Nello stesso ambito di collaborazione tra ISS, Ministero e Regioni si collocano le attività relative alla convenzione con il Ministero della Salute (Direzione della Programmazione sanitaria) relativa a un percorso di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse e in particolar modo per la gestione dei piani di rientro.

Questa tipologia di percorsi di alta formazione potrebbe essere applicata ad altre tematiche nel corso del triennio 2012-2014.

Continueranno sia la sperimentazione con tecnologie FAD, come pure l'applicazione del metodo didattico *Problem Based Learning* (PBL), anche nella sua modalità di *One Day-One Problem PBL* (ODOP PBL) sviluppata dall'Ufficio Relazioni Esterne negli ultimi dieci anni e recentemente pubblicata a livello internazionale.

Continueranno le attività di organizzazione dei corsi e convegni ISS nel rispetto delle procedure ECM e del recente accreditamento dell'Istituto come provider ECM.

Sviluppo organizzativo e amministrativo

L'attività formativa dell'Ufficio sarà ulteriormente razionalizzata e riorganizzata in base a criteri di funzionalità ed economicità. L'Ufficio Relazioni Esterne 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 o su fondi di progetto/convenzione, curando il loro accreditamento nel rispetto del sistema ECM e del manuale di gestione della qualità della funzione formativa ISS. Al fine di delineare strategie operative condivise e appropriate ai meccanismi amministrativi dell'ISS, l'Ufficio 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'Ufficio Relazioni Esterne collabora con l'Ufficio preposto alle attività di formazione interna.

Rimane inteso che, allo scopo di mantenere uno standard tecnico, organizzativo e amministrativo omogeneo dell'offerta formativa complessiva, in armonia con la 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 della formazione continua in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. Per il triennio 2012-14, i processi di approfondita analisi di fabbisogno, di collaborazione e di diretto confronto con il Ministero della Salute, le Regioni e Province autonome e le strutture che operano sul territorio, consentiranno di attivare un adeguamento continuo della funzione formativa dell'Istituto alle attese e necessità dell'SSN.

Particolare attenzione verrà dedicata allo sviluppo di percorsi di alta formazione su tematiche complesse di sanità pubblica.

Le esperienze acquisite sul territorio nazionale potranno essere condivise a livello internazionale con Paesi industrializzati, emergenti e in via di sviluppo. Lo sviluppo e la promozione di collaborazioni con Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'est europeo valorizzeranno la funzione di "snodo" che l'Italia può svolgere tra i Paesi del nord Europa e i Paesi mediterranei e dell'Europa dell'est.

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 Aziende Sanitarie Locali (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 brevettali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

I risultati raggiunti, l'imponente volume di azioni, ma soprattutto le forti potenzialità ancora inesplorate, fanno ritenere che è necessario per il triennio 2012-2014 procedere a un potenziamento dell'attività di questo settore attraverso:

- la creazione di un ufficio di collegamento industriale (*Intellectual Property & Industrial Liaison Management*), come componente strategica per la valorizzazione industriale dei risultati della ricerca;

- la costituzione di un team dedicato alla commercializzazione dell'innovazione ISS. Attualmente l'onere della commercializzazione dell'innovazione ISS grava unicamente sull'esperto individuato;
- l'ampliamento della dotazione di budget a sostegno delle attività di brevettazione e valorizzazione dei brevetti al fine di incentivare l'attività di brevettazione e sostenerne la promozione a livello internazionale.

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

- la mappatura delle competenze e capacità presenti in ISS ai fini della promozione di accordi di ricerca industriali;
- 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;
- il potenziamento delle capacità di marketing remoto e diretto del portafoglio brevetti e delle *skill & capacity*.

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

Attività internazionali

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

Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede di *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in via di sviluppo (PVS).

Le attività si svolgeranno nel triennio 2012-2014 nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: l'Istituto promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OECD, 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.

Le attività che caratterizzeranno il triennio 2012-2014 sono relative alle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni possono variare in relazione alla tipologia del Paese con il quale si interagisce. Con Paesi a maggior sviluppo le attività principali consisteranno nello scambio di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a problematiche di interesse globale: il controllo di patologie infettive emergenti può ben rappresentare questa area di lavoro, come pure le tecnologie di formazione a distanza e mista ad alta interattività con l'utilizzo di approcci didattici andragogici (formazione dell'adulto) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Verrà potenziato e promosso lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del nord e i Paesi del sud e dell'est. Continuerà, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Saranno, come in passato, organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni di altri Paesi sui principali temi di sanità pubblica.

L'attività internazionale è così articolata:

- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*
 - Relativamente al Programma italo-egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), saranno continuate le attività programmate dall'accordo di collaborazione siglato nel 2008 finalizzato al rinnovamento della *mission* e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare il progetto perseguirà lo scopo di fornire supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. I percorsi formativi offerti al personale egiziano sono organizzati e condotti da esperti dell'ISS con il coinvolgimento di personale proveniente da enti di eccellenza dell'SSN e dall'Università italiana.
 - Si intende sottoscrivere un *Memorandum of Understanding* (MoU) di cooperazione tra ISS e Istituto della Salute Pubblica Albanese (*Instituti i Shendetit Publik*, ISHP) per la cooperazione riferita a questioni di salute pubblica e con particolare riferimento a malattie trasmissibili, malattie non trasmissibili, la salute dell'ambiente, la formazione continua in sanità pubblica e il rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
 - Sono in corso attività di collaborazione congiunta con la *School of Public Health* e l'Università *Nicolae Testemitanu* della Repubblica della Moldavia per l'attuazione di programmi di formazione in sanità pubblica nell'ambito delle iniziative finanziate dall'UE per sostenere la promozione di stabilità, sicurezza e benessere nei Paesi ENP (*European Neighborhood Policy*).
 - Sulla base della consolidata esperienza che è intercorsa tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica del Montenegro) si intende sottoscrivere un MoU di cooperazione tecnico-scientifica in salute pubblica e con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alle malattie non trasmissibili, alla relazione tra salute e

- ambiente, alla formazione continua in sanità pubblica e al rafforzamento scientifico e strutturale per la sorveglianza delle malattie infettive.
- Si intende rinnovare il MoU per la cooperazione tra ISS e *Institut Batut* (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica Serba) in ambito di salute pubblica con particolare riferimento alle malattie trasmissibili, alla sorveglianza delle malattie infettive e alla formazione continua in sanità pubblica attraverso metodologie PBL.
 - Proseguiranno nel corso del 2012 e del 2013 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-Direzione Generale Cooperazione Sviluppo (DGCS) firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del Paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del Paese al momento ancora insufficiente per numero e competenze a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Nel corso del presente triennio si porterà a termine la implementazione e valutazione dei *curricula* formativi definiti dal progetto stesso e relativa ai cinque anni del corso di laurea in medicina e chirurgia. Il progetto continuerà a garantire la presenza *in loco* di un Capo progetto e di un logista-amministratore. Il responsabile scientifico e personale esperto dell'ISS continuerà a svolgere con regolarità missioni *in loco* per sostenere la corretta implementazione delle attività.
 - A seguito dell'aggiudicazione del bando indetto dalla Commissione Europea per il Programma EURosociAL II al consorzio presieduto dalla *Fundación Internacional y para Iberoamérica de Administración y Políticas Públicas* (FIIAPP), di cui fa parte l'Ufficio Relazioni Esterne, per il triennio 2012-2014 saranno svolte le attività relative ai seguenti temi: salute, accesso ai servizi sanitari e qualità dell'assistenza. Dette attività saranno sviluppate in base programmi operativi dettagliati definiti con periodicità annuale dal consorzio.
 - Nel 2012 si svolgerà il progetto EuroMed "Proposta di un Registro per l'Infarto Acuto del Miocardio (IMA)", finalizzato a valutare la fattibilità di un sistema di sorveglianza per l'IMA in Paesi del bacino del Mediterraneo (Egitto e Croazia), utilizzando procedure e metodi standardizzati e validati in precedenti progetti europei (EUROCISS).
- *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*
- Si intende proseguire le attività di studio e scambio di ricercatori, relative al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si continuano a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due Istituzioni.
 - Si confermano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto "1 Billion" costituito con l'Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo. In tal senso, si prevede di implementare lo studio e la messa in atto di modelli di intervento che riguardano diverse categorie di contesto: carestie, terremoti, uragani e altri eventi acuti, non causati dall'uomo oltre a situazioni di conflitto, violenza di massa e violazione dei

diritti umani a livello nazionale e internazionale, sia in situazioni di belligeranza che di assimilazione ad eventi e atti terroristici.

- Verrà esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele.
- Dall'anno 2012 si intende attivare un Laboratorio Congiunto per la cooperazione scientifica e tecnologica sulla base dell'accordo bilaterale tra ISS e MATIMOP (*The Israel Industry Center for R&D*, Israele). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato bilaterale per la promozione della sicurezza globale e affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al Ministero degli Esteri per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai Paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, la costituzione di programmi congiunti di formazione e l'uso di strumenti delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC, in inglese *Information and Communication Technology*, ICT) (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti.
- Si conferma la collaborazione con il *Karolinska Institutet* e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio.
- Nel triennio 2012-2014, l'Ufficio Relazioni Esterne parteciperà alla *Joint Action "EUCERD, working for Rare Diseases"*, collaborando con il Centro Nazionale Malattie Rare-ISS nel *Work Package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare nei Paesi dell'UE.

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

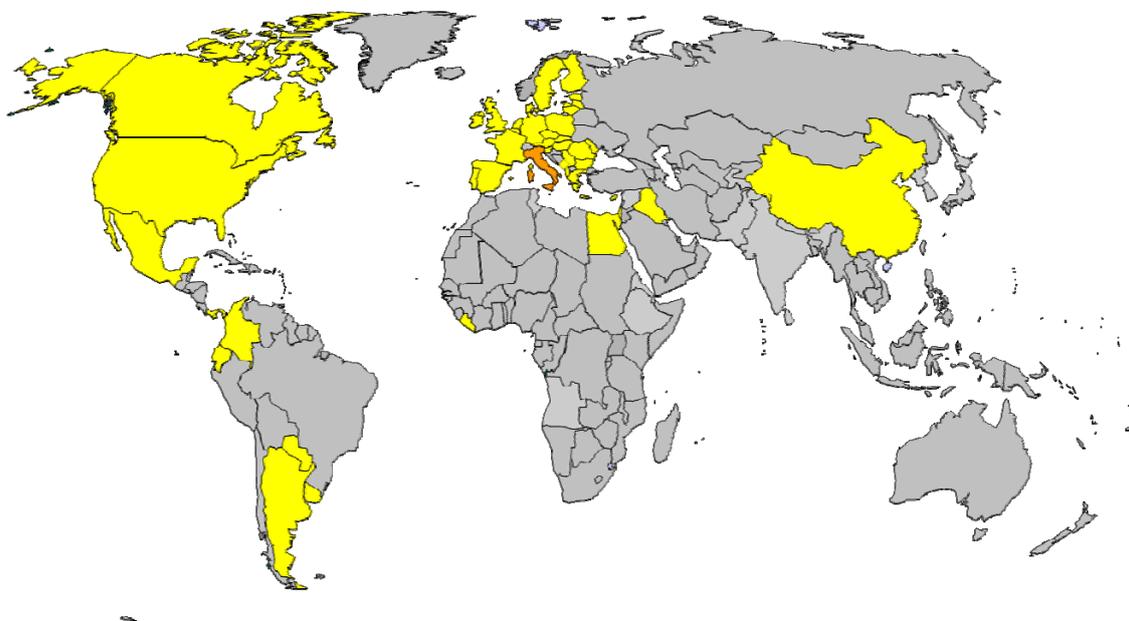


Figura 1. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

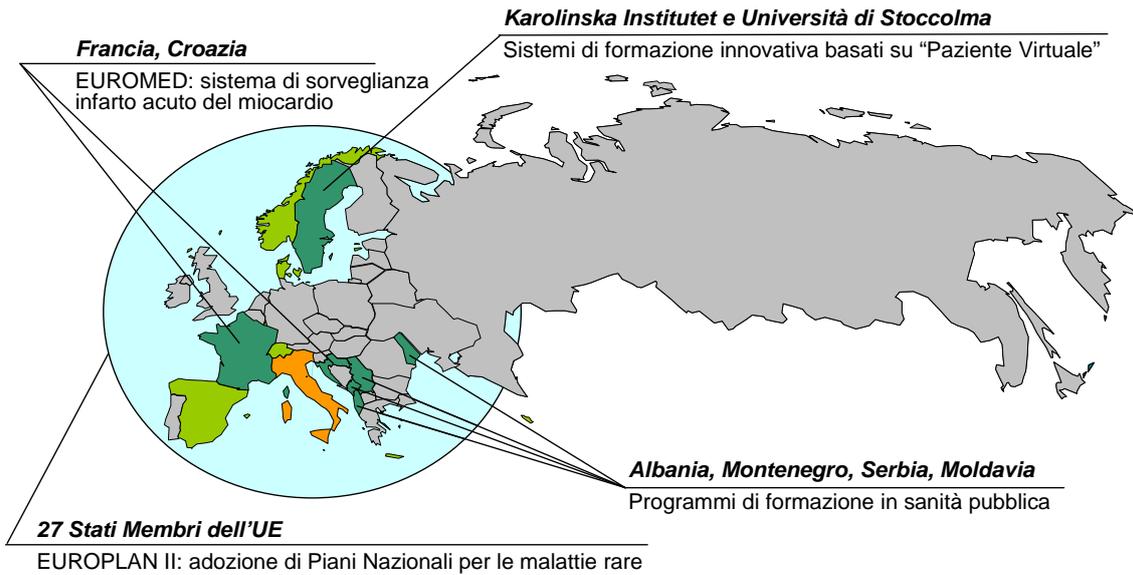


Figura 2. Paesi europei presso i quali l'I'ISS conduce progetti collaborativi

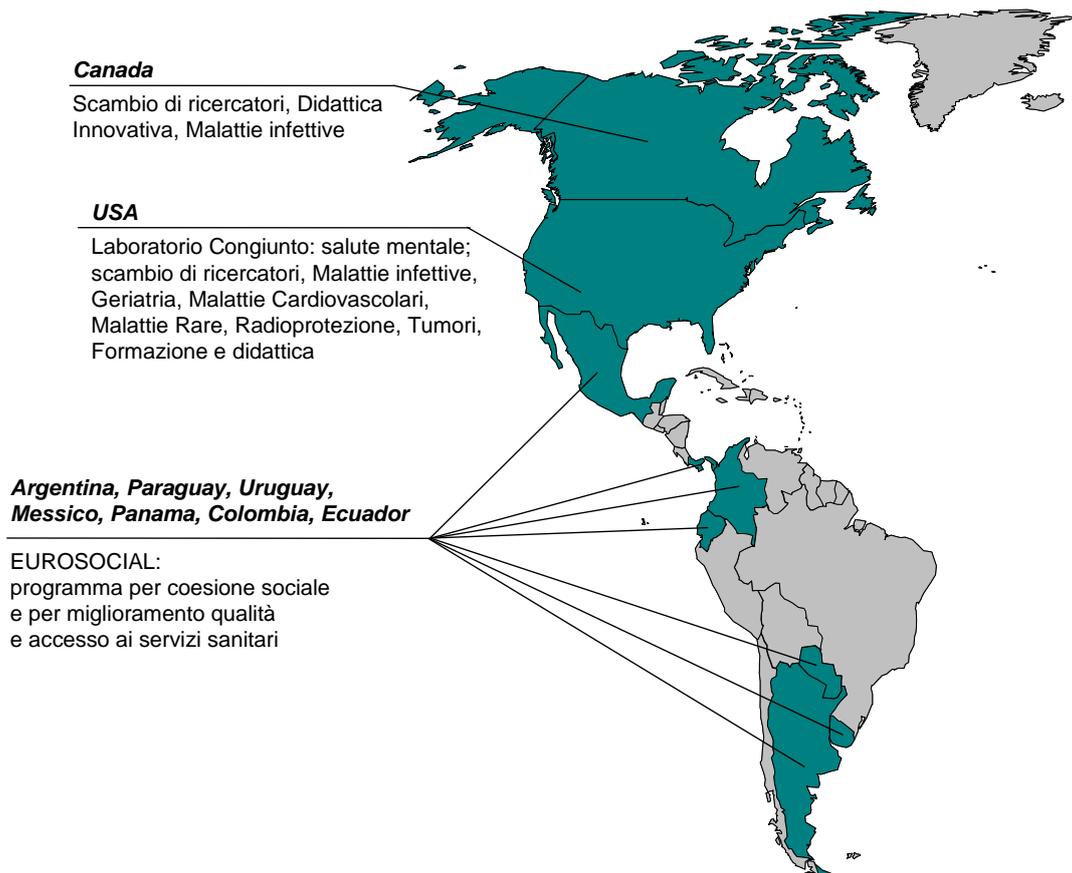


Figura 3. Paesi dell'America presso i quali l'I'ISS conduce progetti collaborativi

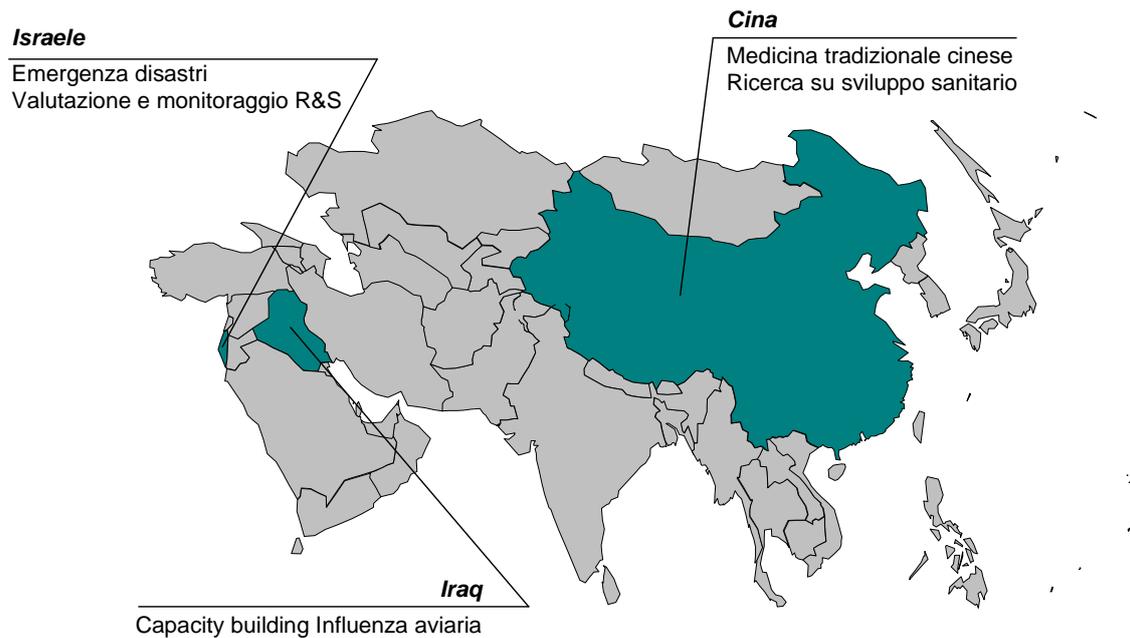


Figura 4. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

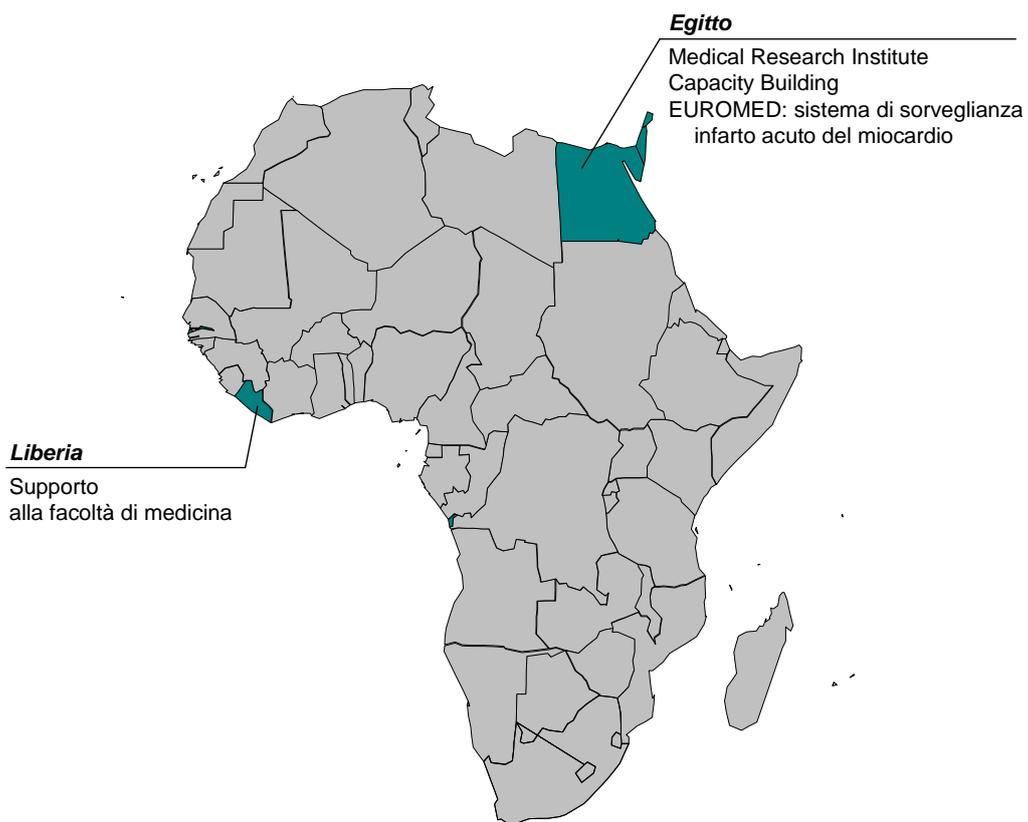


Figura 5. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

**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 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).
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003 e successive modificazioni e integrazioni, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità, contenente l'organizzazione della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, della direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche e, nell'ambito della Direzione generale, l'istituzione e l'organizzazione dell'Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 66 del 20 marzo 2009)
- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno.
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009)

A livello europeo, la competenza dell'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.

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

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

Tra gli impegni ad agire degli Stati membri:

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

Datata 19 febbraio 2009 è stata pubblicata la Risoluzione del Parlamento europeo sulla salute mentale che in primo luogo accoglie positivamente il Patto europeo per la salute mentale e il benessere e il riconoscimento della salute mentale e del benessere quale priorità d'azione fondamentale; e in secondo luogo sostiene con vigore l'invito alla cooperazione e alla promozione dell'azione tra le istituzioni dell'Unione europea, gli Stati membri, le autorità regionali e locali e le parti sociali nei cinque ambiti prioritari, per la promozione della salute mentale e del benessere della popolazione:

- prevenzione della depressione e del suicidio;

- salute mentale tra i giovani e nell'ambito dell'istruzione;
- salute mentale sul luogo di lavoro;
- salute mentale degli anziani;
- lotta alla stigmatizzazione e all'esclusione sociale.

L'Istituto Superiore di Sanità 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 ASL.

Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

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

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

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

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

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

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

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

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

Sulla piena attuazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli "appropriati" ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA. Alcune delle ricerche che si svolgeranno nei prossimi tre anni nelle strutture tecnico-scientifiche dell'ISS riguarderanno tale argomento: i) il monitoraggio della qualità dell'assistenza in residenze sanitarie assistenziali (RSA): validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema; ii) sviluppo e produzione degli indicatori di esito per il Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SIVeAS): i risultati del programma sono trasferibili a livello nazionale per le funzioni di valutazione comparativa in ambito LEA tra Servizio Sanitario Regionale (SSR), ASL ed erogatori di prestazioni sanitarie; iii) definizione del prezzo unitario di cessione tra ASL e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione; iv) definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattie e delle sue complicanze; v) *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) – analisi dei costi e definizione delle tariffe.

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

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

– *Azione 1*

La salute dei cittadini è largamente influenzata da fattori quali i determinanti sociali, economici, comportamentali e ambientali. La promozione della salute è una delle azioni principali da intraprendere al fine dello sviluppo dell'intero SSN. Tale promozione della salute contribuisce inoltre a incrementare il numero dei cittadini coscienti del proprio stato di salute e sensibili al suo mantenimento e al suo miglioramento; ciò può comportare pure una ottimizzazione dei costi che l'SSN sostiene per curare la popolazione. La promozione della salute è uno degli scopi per cui è stato costituito in ISS il CNESPS.

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

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

– *Azione 2*

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

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

– *Azione 3*

La tematica della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro è una tematica di grande rilievo sin dalla progressiva applicazione delle normative europee recepite in Italia dal DL.vo 626/94. Il Ministero della Salute nel 2011 ha finanziato un progetto dell'ISS sul rischio sanitario e sociale dell'uso di alcol, mentre nel 2010 aveva approvato un progetto sull'esposizione ad inquinanti *indoor* in ambiente scolastico.

– *Azione 4*

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

– *Azione 5*

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

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

– *Azione 6*

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

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

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

– *Azione 7*

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

– *Azione 8*

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

– *Azione 9*

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

– *Azione 10*

Il generale miglioramento delle condizioni di vita ha portato all'aumento di persone con malattie croniche o con disabilità che necessitano di riabilitazione. L'ISS svolge

costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici (DM) che sono utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, infatti, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

– *Azione 11*

Una delle azioni che intende perseguire questo nuovo PSN è la valutazione delle nuove tecnologie sanitarie. L'Istituto svolge sin dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva ai settori dell'ambiente, degli alimenti (comprese le nuove tecnologie alimentari), dei farmaci e delle tecnologie biomediche. Inoltre, la missione specifica del Dipartimento di TES consiste principalmente nello sviluppo e nella valutazione delle nuove tecnologie biomediche, attività svolta sia attraverso la ricerca e la sperimentazione, sia attraverso il controllo, la consulenza e la formazione.

– *Azione 12*

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

**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 notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO)*

- *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 di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico.

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

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

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR– *Quantitative Structure-Activity Relationships*); 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, l'Organizzazione del Trattato dell'Atlantico del Nord, *North Atlantic Treaty Organization* – NATO, l'*Organisation for Economic Co-operation and Development* – OECD, *United Nations Environment Programme* – UNEP, WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

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

Programmazione triennale

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni 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 2012-2014 comprenderà:

- attività nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale attraverso progetti di ricerca nazionali e internazionali;
- programmi di studio ricerche in collaborazione con le strutture dell'SSN;
- 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;
- 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 contatto con gli alimenti e per i residui; organizzazione di circuiti interlaboratorio;
- supporto tecnico-scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale;
- secondo richiesta, verrà assicurata la presenza di esperti presso l'UE, 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.

Attualmente tutte le strutture coinvolte in analisi e controlli e adempimenti comunitari sono accreditate dall'Ente italiano di accreditamento ACCREDIA secondo la norma ISO 17025; inoltre è stata accreditata l'attività della Segreteria Tecnica del Dipartimento e si sta procedendo all'accREDITAMENTO di molteplici altre prove svolte in vari Reparti. Pertanto, particolare interesse verrà dato a tale aspetto dell'accREDITAMENTO.

L'attività tecnico-scientifica interesserà in particolare 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;
- fitofarmaci: valutazione dell'esposizione della popolazione ai loro residui attraverso la dieta;
- 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; 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; studio e validazione di metodologie multiresiduo per la determinazione di residui di fitofarmaci in alimenti destinati all'infanzia;
- sviluppo di metodologie analitiche specifiche monoresiduo per la determinazione dei residui di fitofarmaci in matrici vegetali;
- 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 ossidativo 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; uso di modelli QSAR e *Read Across*; espansione e aggiornamenti delle banche dati tossicologiche chimico-relazionali;

- contaminanti tossici persistenti e sostanze ad attività endocrina;
- biomarcatori di danno cromosomico e suscettibilità agli agenti genotossici: identificazione dei fattori di rischio; effetti biologici associati all'esposizione a basse dosi di agenti genotossici chimici o fisici;
- presenza nell'ambiente e negli alimenti di metalli pesanti e inquinanti organici persistenti;
- valutazione dell'esposizione alimentare a inquinanti organici persistenti attraverso indagini chimico-tossicologiche;
- valutazione della presenza di alcuni contaminanti ambientali tossici e persistenti d'interesse emergente attraverso l'utilizzo di bioindicatori zootecnici; valori guida di qualità dell'ambiente quale pre-requisito della sicurezza alimentare e indicazioni a carattere prenormativa riguardo alla gestione più idonea delle risorse ambientali nelle produzioni animali;
- epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e la 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 di marcatori biologici, degli eventi che intercorrono tra esposizione a fattori ambientali nocivi e sviluppo delle patologie con particolare riferimento a quelle neoplastiche;
- stress ossidativo e antologia nell'invecchiamento delle cellule staminali muscolari nella distrofia di Duchenne;
- contaminazioni alimentari derivanti da interazioni alimento-materiale a contatto e studio del comportamento di materiali innovativi e di riciclo;
- verifiche e controlli di conformità finalizzate alla implementazione della vigilanza sui campioni di giocattoli;
- esposizione a contaminanti chimici negli ambienti di vita: abitazioni, scuole e uffici; misure e analisi dei livelli di concentrazione dei Composti Organici Volatili (COV) nell'*indoor*;
- qualità dell'aria dell'ambiente generale e urbano, con particolare attenzione alle polveri sottili, ai macro e micro contaminanti e alle loro sorgenti d'emissione;
- messa a punto di protocolli di dispersione di specifici nanomateriali; caratterizzazione e valutazione del loro potenziale cito/genotossico e danno ossidativo al DNA;
- tossicità di nanoparticelle ingegnerizzate su sistemi *in vitro*;
- 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 ambiente acquatici;
- valutazione del rischio sanitario per esposizione a specifiche sostanze chimiche di origine naturale presenti nelle acque sotterranee;
- 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;
- utilizzo di test *in vitro* per identificare le molecole in grado di indurre effetti avversi nella popolazione nelle fasi precoci dello sviluppo di un farmaco;
- studio della tossicocinetica e dei meccanismi di tossicità di pesticidi e contaminanti ambientali sintetici e naturali, con particolare attenzione a interazioni per esposizioni multiple;
- studi di caratterizzazione tossicologica e relativo monitoraggio di specie algali e cianobatteriche tossiche nelle acque superficiali; studi per minimizzare la contaminazione da cianotossine di reti acquedottistiche;
- valutazione del rischio per la salute umana associato all'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);
- realizzazione di software per la definizione dello stato ecologico dei corpi idrici fluviali basati sulle comunità diatomiche;
- ambienti per acquacoltura con lo studio di fenomeni e malattie causa di problemi per la fauna ittica; valutazione degli effetti che i reflui di impianti acquacoltura hanno sui corpi idrici recettori; 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;
- sperimentazione di nuove metodiche biologiche per la caratterizzazione delle acque superficiali; sviluppo di un sistema di sorveglianza ambientale per patogeni enterici in acque superficiali;
- la contaminazione degli ambienti acquatici da alchilfenoli e altri contaminanti emergenti: valutazione dell'esposizione e rischio per l'uomo;
- valutazione del rischio di esposizione a microorganismi patogeni o tossici in ambienti costieri in seguito a cambiamenti climatici;
- diagnosi e caratterizzazione genica di microbi eucariotici di origine eutrofica ed eterotrofa dannosi per la salute umana in campioni di matrici ambientali, in particolare di acque;
- studio sulla presenza di composti chimici e loro speciazione in matrici ambientali quali suolo e sedimenti e valutazione degli effetti sull'uomo;
- definizione degli interventi di messa in sicurezza d'emergenza e successiva bonifica dei Siti d'Interesse Nazionale (SIN);
- 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 per la definizione dell'entità della contaminazione, e la caratterizzazione e la stima del rischio nelle attività di bonifica;
- aspetti igienico-sanitari dei materiali tradizionali e innovativi di cui agli art. 31 e 75 del DPR 285/90 in materia di polizia mortuaria.

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) include lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche, autoimmuni e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori, includendo lo sviluppo di nuove terapie antitumorali, inclusa la sperimentazione sui vaccini antitumorali e su terapie combinate di immunoterapia e chemioterapia.

L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono circa 80. Tra questi vi sono numerosi studi di particolare rilevanza tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; gli studi sulla *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE) e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo e di meccanismi cellulari e molecolari nelle malattie degenerative e autoimmuni e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della Sclerosi Multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi e infiammatori; studi di patogenesi e terapia nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neurotossicologia e neoendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine, chemochine e loro recettori nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative e metaboliche ad elevato impatto sociale. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quelli di fase II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per lo sviluppo e il monitoraggio di tali progetti, presentati in un recente convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa di ERA-NET per la ricerca oncologia in Europa, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento.

Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS), clinica (ECRIN) e alle biobanche di ricerca (BBMRI).

Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni Registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (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 Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), con particolari competenze per terapia genica e terapia cellulare, e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

Programmazione triennale

L'attività del Dipartimento per il triennio 2012-2014 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 (SNC)

L'attività sarà focalizzata sullo studio delle malattie degenerative dell'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. In particolare sono già stati finanziati:

- il progetto europeo *Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias – optimisation of diagnostic protocols* (DEMTEST). nell'ambito della call JPND 2011 in collaborazione con l'IRCCS Neuromed, per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquor e sul plasma nelle demenze;
- il progetto *Optimisation, harmonisation and standardisation of the analysis of disease-associated prion protein in cerebrospinal fluid (CSF) by real-time QuIC (RT-QuIC) in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD)* (CSFQUIC) nell'ambito della call JPND 2011, in collaborazione con l'IRCCS Carlo Besta, per la ricerca della proteina PrP patologica nel liquor di pazienti affetti da MCJ.

Neurobiologia molecolare

L'attività del Reparto è incentrata sullo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da *protein misfolding*, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina.

Nell'attività del prossimo triennio, particolare attenzione sarà dedicata a: i) le alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA; ii) le alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica; iii) le interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale; iv) i meccanismi di *signaling* indotti da eccitotossicità e da stress ossidativo; v) il danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; vi) il ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi.

Ulteriore interesse del Reparto sarà la ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali. L'obiettivo principale del Reparto sarà dunque l'identificazione di approcci terapeutici

innovativi basati su strategie rigenerative e neuroprotettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN. Il Reparto dedicherà inoltre parte della sua attività alla creazione di *Italian Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (IATRIS) Neuroscienze, un'infrastruttura finalizzata alla ricerca traslazionale nel campo delle malattie neurologiche.

Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

Le attività di ricerca del Reparto sono orientate su tre patologie che colpiscono il sistema nervoso centrale: la sclerosi multipla, la malattia infiammatoria demielinizzante più comune tra i giovani adulti; la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali, una forma rara di leucodistrofia a esordio infantile e trasmissione autosomica recessiva; e i disturbi dello spettro autistico associati a fenotipo epilettico. Le ricerche sull'eziopatogenesi della sclerosi multipla mirano a rafforzare le evidenze a favore del ruolo causale del virus di Epstein-Barr, decifrare i meccanismi molecolari responsabili del danno cerebrale, e individuare nuovi marcatori di malattia e di risposta alle terapie. Di rilevanza più generale per le malattie demielinizzanti sono le attività di ricerca mirate a identificare strategie terapeutiche innovative per la promozione dei processi di remielinizzazione. Poiché varie mutazioni nel gene *MLC1* sono state associate alla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali, gli studi riguardanti questa patologia focalizzano sul ruolo fisiologico della proteina codificata da *MLC1* e sulla caratterizzazione delle alterazioni funzionali indotte in questa proteina da mutazioni patologiche. Le ricerche sui meccanismi molecolari alla base dei disturbi dello spettro autistico associati a fenotipo epilettico si basano sull'ipotesi che vi possano essere meccanismi patogenetici in comune tra autismo ed epilessia legati a disfunzioni di specifici canali ionici espressi nell'SNC.

Neurologia sperimentale

L'attività sarà finalizzata ai seguenti studi: i) ruolo dei macrofagi cerebrali (microglia) nei processi neurodegenerativi; ii) ruolo della neuroinfiammazione nel processo di neurogenesi nell'adulto; iii) recettori nucleari nel controllo dell'attivazione microgliale e della neuroinfiammazione; 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.

Neuroscienze comportamentali

Proseguiranno gli studi su: i) ruolo patogenetico delle neurotrofine (NGF e BDNF); ii) fattori di vulnerabilità alla sofferenza psichica e condizioni di stress in fasi critiche dello sviluppo e nell'adulto; iii) adattamento neurocomportamentale ad ambienti estremi (isolamento sociale, alterazioni del campo gravitazionale); iv) individuazione di indici biologici predittivi della vulnerabilità a psicopatologie; v) fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi di ritardo mentale, di tipo autistico o Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), e per sindromi neuroendocrine e neuropsichiatriche; vi) valutazione delle conseguenze a lungo termine della somministrazione di farmaci psicoattivi, droghe d'abuso e alcol in gravidanza e in età giovanile.

Saranno avviati esperimenti mirati alla valutazione della relazione tra stress e tumori, e tra alterazioni metaboliche e vulnerabilità alla depressione. Infine, saranno condotti studi per la valutazione dell'efficacia e per la comprensione dei meccanismi d'azione di farmaci antidepressivi.

Proseguiranno le attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento (roditori e primati) e in specie d'affezione e da reddito, e all'aggiornamento di normative. Parallelamente, verranno sviluppate ricerche finalizzate alla validazione

dell'efficacia delle terapie assistite con animali da affezione e dell'agricoltura sociale su pazienti affetti da psicopatologie. Proseguirà la formazione in ambito psicobiologico ed etologico, con iniziative che coinvolgono studenti e dottorandi universitari, insegnanti e studenti delle scuole secondarie superiori.

Neurotossicologia e neuroendocrinologia

Sono previsti studi su: i) ruolo dei contaminanti ambientali nella vulnerabilità a disturbi neurocomportamentali in età evolutiva, modelli preclinici e validazione di biomarcatori periferici e centrali per l'applicazione a studi clinici; 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; iii) sviluppo di un modello di cartella clinica specifico per i disturbi generalizzati dello sviluppo (DGS) e successiva validazione in una selezione di centri della Regione Lazio; iv) studio epidemiologico sui servizi per l'autismo; v) sperimentazione clinica e studio epidemiologico sui disturbi ticcosi; vi) studi epidemiologici sull'ADHD.

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) controllo della proliferazione in cellule terminalmente differenziate; ii) ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani; iii) meccanismi di *signaling* e di stress ossidativo in eritrociti umani indotto dai gas monossido di carbonio e solfuro di idrogeno; iv) meccanismi di induzione di stress ossidativo nelle patologie vascolari degenerative su base infiammatoria nell'uomo; v) meccanismi di induzione di stress ossidativo alla base della tossicità di nanoparticelle in sistemi modello animali e umani *in vitro* ed *ex vivo*; vi) ruolo dello stress ossidativo nel difetto di riparazione del danno del DNA e ipersensibilità alle basse dosi di radiazioni ionizzanti in fibroblasti umani; vii) ruolo dello stress ossidativo nei meccanismi di azione di nuovi farmaci anti-tubercolari; viii) autoanticorpi come biomarcatori sierologici di malattie autoimmuni, tumori e malattie neurodegenerative con componenti immunomediata; ix) ruolo degli estrogeni nell'omeostasi cellulare di malattie autoimmuni, tumori e malattie neurodegenerative; x) biomarcatori cellulari e molecolari correlati all'autofagia e/o all'apoptosi nelle sindromi linfoproliferative e autoimmuni; xi) stress ossidativo e patologie tiroidee di interesse chirurgico; xii) colture di cellule staminali nel tumore della mammella; xiii) identificazione di biomarcatori espressi sulla superficie di microparticelle endoteliali plasmatiche associati con la rottura della barriera emato-encefalica nella sclerosi multipla.

Imaging molecolare e cellulare

L'attività verterà sui seguenti temi: i) oncologia sperimentale: *imaging* molecolare mediante risonanza magnetica del metabolismo della colina nel carcinoma ovarico (identificazione di indicatori non invasivi di malattia e di nuovi target terapeutici); ii) valutazione di nuovi target terapeutici in modelli preclinici di tumori della mammella e dell'ovaio over-esprimenti HER2 mediante tecniche di *imaging* molecolare e genomica funzionale; iii) studi sul recettore CXCR4 per chemochina CXCL12 come marcatore biologico e molecolare di risposta clinica e target terapeutico in modelli di tumori cerebrali; iv) analisi metaboliche mediante risonanza magnetica nei gliomi con mutazione IDH1; v) identificazione parametri MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) di effetti precoci in risposta a trattamenti nel modello di carcinoma corticosurrenalico in topi immunodeficienti; vi) caratterizzazione mediante MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy*) *in vivo* del microambiente tumorale in modelli di

tumore mammario in topi transgenici; vii) studi di MRI di nanoparticelle con guscio proteico per applicazioni diagnostiche e terapeutiche nel melanoma; sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (Network nazionale italiano).

Malattie neurodegenerative e neuro comportamentali

Monitoraggio mediante *imaging* funzionale *in vivo* della risposta a trattamento con nuovi farmaci in modelli di patologie del comportamento (modelli di ADHD, ottenuti mediante inoculo di lentivirus nel cervello di ratti, modello di Rett in topi MeCP-308, modello di autismo in topi Reeler e sugli effetti dello stress precoce in topi).

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 di ricerca sui seguenti temi: i) studio dei meccanismi patogenetici della disfunzione retinica neurogliale e vascolare in corso di diabete; ii) individuazione dei fattori di rischio genetici e ambientali e studio dei meccanismi patogenetici alla base dell'ipofunzione tiroidea (congenita e acquisita); iii) implementazione di una Rete nazionale di Biobanche regionali per la conservazione protratta del materiale residuo dello screening neonatale; iv) studio degli aspetti legati alla sicurezza del trattamento con ormone somatotropo.

Per ciò che riguarda l'attività istituzionale, verrà continuata l'attività di sorveglianza attraverso il coordinamento del Registro nazionale degli Ipotiroidei congeniti, del Registro nazionale degli Assuntori dell'ormone della crescita e dell'Osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia. Verrà inoltre costituito e coordinato il Nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica-ECRIN.

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 del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA, Londra) 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 (RMN) o *nuclear magnetic resonance* (NMR) a campo >2 tesla.

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) IATRIS Neuroscienze; ii) ECRIN, leadership del *working package* (WP) 4: *Good manufacturing practice (GMP) facilities for biotherapy*.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

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

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

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici. Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di BCN impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica. Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori. Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "FaBioCell"), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA. Il Dipartimento coordina inoltre, su incarico del Presidente, il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di ACC e svolgendo attività di supporto al progetto nazionale "ISS per ACC". In aggiunta, il Dipartimento coordina i nodi nazionali per la partecipazione alle infrastrutture di ricerca europee EATRIS e BBMRI.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di enorme importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico. In futuro i Ricercatori del Dipartimento di EOMM continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e

altri argomenti, con la speranza di sviluppare terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie, con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative del cancro.

Programmazione triennale

Nell'ambito del piano triennale 2012-2014 sono stati presentati 32 progetti di ricerca e sei progetti speciali su tematiche di particolare valenza nazionale e/o internazionale. Il complesso dei progetti presentati affrontano temi di grande interesse per la salute pubblica e con possibili ricadute sull'SSN 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, l'immunologia e immunoterapia sperimentale e clinica dei tumori, 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 e leucemie.

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 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 una particolare attenzione sarà 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 β -talassemia umana; ii) studi clinici-epidemiologici nelle coagulopatie congenite; iii) sviluppo di protocolli per la diagnosi molecolare e lo screening nei donatori di sangue del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Riguardo alle malattie congenite neuronali si segnalano progetti sullo studio delle basi genetiche e molecolari, della trasduzione del segnale e delle correlazioni genotipo-fenotipo di alcune sindromi neurocardiofaciocutanee 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.

Inoltre, 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.

In aggiunta, il Dipartimento svilupperà linee di ricerca nel settore dell'immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di mediatori cellulari e umorali nei processi di cancerogenesi e di regolazione della risposta immune ad agenti patogeni e antigeni tumorali. Saranno altresì sviluppati studi tesi all'individuazione di nuovi e più efficaci protocolli di immunoterapia sperimentale, utilizzando modelli cellulari *in vitro* e *in vivo*. A tale riguardo, un'attenzione particolare verrà focalizzata verso lo sviluppo di vaccini terapeutici antitumorali basati sull'uso di cellule dendritiche autologhe, con particolare riferimento al melanoma, al carcinoma della cervice uterina e ad alcuni tipi di linfomi indolenti, sia sviluppando nuovi modelli preclinici e tecnologie per la produzione in condizioni GMP di nuovi farmaci cellulari, sia attivando *trial* clinici implicanti l'uso dei nuovi farmaci cellulari stessi prodotti all'Officina Farmaceutica FaBioCell, gestita dal Dipartimento stesso. Saranno inoltre sviluppati nuovi approcci di terapie antitumorali basate sulla combinazione di immunoterapia (citochine, vaccini tumorali e farmaci cellulari ad attività antitumorale) e chemioterapia, sia in modelli preclinici sia in *trial* condotti in collaborazione con centri clinici di riferimento. Il Dipartimento continuerà inoltre l'azione di coordinamento dei nodi nazionali per le infrastrutture di ricerca europee EATRIS e BBMRI, sviluppando soprattutto le interazioni con gli IRCCS e gli altri istituti di ricerca e clinici operanti nel settore dell'oncologia nel territorio nazionale per la promozione di progetti traslazionali di particolare rilevanza potenziale per l'SSN.

Infine il Dipartimento proseguirà le attività istituzionali con la valutazione di dossier di farmaci emoderivati, la redazione di pareri tecnico-scientifici, l'espletamento di indagini specialistiche e il controllo di lotti di emoderivati.

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) dell'ISS è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolatori per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il FARM svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA.

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratory, OMCL – European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM*). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (*Good Laboratory Practice, GLP*) e delle GMP. Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dell'Autorità giudiziaria. Tutte le attività di controllo sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del FARM includono: i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale italiana che, in quanto ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il FARM si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale.

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

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo (WHO, *the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, Global Fund*).

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

L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'*aging* e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine e sulla qualità della vita.

Programmazione triennale

Per quanto riguarda il triennio 2012-2014, il FARM 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 FARM focalizzerà le sue attività nelle seguenti aree:

Farmacologia molecolare e cellulare

Attività di ricerca

- Studio della chimica funzionale che regola le interazioni tra farmaci e recettori di membrana accoppiati alle G proteine mediante tecniche di sintesi organica per la realizzazione di nuovi ligandi, e di ingegneria genetica per la modifica della struttura dei recettori.
- Identificazione del repertorio di interazioni molecolari che determinano l'attività agonistica o antagonista di molecole farmacologicamente attive.
- Accertamento del tipo di architettura sovramolecolare che controlla la propagazione e la terminazione dei segnali recettoriali e del ruolo da esso svolto nel determinare l'efficacia dei farmaci.

Progetti di ricerca

- Sintesi di nuove molecole per lo studio della omo- ed etero-oligomerizzazione del recettore oppioide della nocicettina.
- Studi basati sul *transfer* di energia di risonanza della luminescenza (*Bioluminescence Resonance Energy Transfer*, BRET) per visualizzare le interazioni tra proteine coinvolte

nella trasduzione del segnale in risposta all'attivazione dei recettori dei farmaci in cellule viventi.

- Analisi dell'efficacia differenziale dei farmaci nell'attivare diverse proteine di trasduzione del segnale (G proteina e arrestina) per identificare molecole capaci di indurre selettivamente un ristretto repertorio di risposte cellulari.

Attività di controllo e valutazione

- Parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione
- Consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, EMA e WHO.

Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale e di controllo

- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA)
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/94, comma C)
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21/1/1992)
- Commissione Terapia cellulare e somatica
- Sede di Master in Medicina di genere

Farmacologia del sistema nervoso centrale

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale e di controllo

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

Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Vigilanza doping
- Controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti
- Programma nazionale di valutazione esterna di qualità delle droghe nei capelli (HAIRVEQ)
- Osservatorio su Fumo, alcol e droga.

Farmacologia cardiovascolare

Attività di ricerca

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

Progetti di ricerca

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

Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

Attività di ricerca

- Definire nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali e per la gestione dei problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime
- Sviluppare sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità delle materie prime
- Sviluppare metodi cromatografici per la separazione di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali (in particolare sostanze antitumorali, antivirali, anti-Mono-Amino-Ossidasi – anti-MAO)
- Analisi *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) di nuove sostanze biologicamente attive in fluidi biologici.

Attività istituzionali e di controllo

- Partecipazione ai gruppi 10B e 10C di esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei gruppi stessi
- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse
- Valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I
- Coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea

- Attività di controllo connesse all'OMCL-EDQM relativamente ai farmaci chimici per uso umano
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Attività di ricerca

- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici
- Terapie innovative antitumorali e nei confronti di malattie originate da agenti trasmissibili mediante anticorpi monoclonali ricombinanti e nuovi composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana
- Messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo con immunodeficienze combinate gravi (*Severe Combined Immuno Deficiencies*, SCID) per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive
- Studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia
- Collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali
- Partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa
- Attività brevettuale
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali
- Valutazione dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

Ricerca per la salute del bambino

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Sostanze naturali, medicine tradizionali

Attività di ricerca

- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo
- Studi quali-quantitativi di sostanze naturali vegetali per l'identificazione e controllo di qualità delle droghe vegetali e loro preparati monocomponenti e di erbe e piante aromatiche in alcune preparazioni tradizionali italiane
- Acquisizione d'informazioni su efficacia, sicurezza e controindicazioni dei prodotti delle diverse medicine tradizionali
- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari utilizzati da tossine batteriche
- Sviluppo di modelli cellulari per l'analisi morfologica e molecolare degli effetti di sostanze naturali vegetali e di tossine batteriche con possibile attività farmacologica
- Esportazione su cellule primarie derivate da animali da esperimento, dei risultati ottenuti *in vitro*.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali secondo le normative vigenti
- Attività di consulenza per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali
- Valutazione di dossier regolativi dei farmaci relativamente alla parte chimico-farmacologica e dei farmaci vegetali tradizionali relativamente anche alla parte farmacotossicologica in ambito nazionale ed europeo
- Partecipazione a commissioni e tavoli tecnici per la valutazione di prodotti medicinali a base di sostanze naturali
- Attività di comunicazione scientifica nel campo delle medicine tradizionali, indirizzata ai consumatori e agli operatori del settore.

Qualità dei farmaci chimici – Unità anticontraffazione

Attività di ricerca

- Studio dei parametri che influiscono sulla qualità dei farmaci di sintesi chimica
- Sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti
- Studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti
- Studio delle caratteristiche strutturali di farmaci peptidici e della loro influenza sull'efficacia e sicurezza del farmaco
- Studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico.
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del FARM.

Attività di valutazione e di controllo

- Attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse

- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea OMCL-EDQM relativamente ai farmaci chimici per uso umano
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee centralizzate e stesura dell'*Assessment report* per l'immissione in commercio di un farmaco
- Attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure decentrate e di Mutuo riconoscimento) e delle richieste di variazione di tipo II dei dossier registrativi
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C)
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier registrativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di radiofarmaci
- Espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione
- Partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del farmaco veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15/7/2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4/4/2007 e del 30/4/2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, *Council of Europe* – CoE, EDQM); Gruppo di lavoro radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le istituzioni pubbliche (DG per la lotta alla contraffazione – Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Segreteria scientifica e amministrativa della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I (DPR 439/2001, DL.vi 211/2003 e 200/2007)
- Audizioni *pre-submission*
- Docenza a corsi e master in discipline regolatorie e formazione e aggiornamento esperti ISS
- Coordinamento dell'attività relativa alla Banca dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica (DM del 2/3/2004)
- Coordinamento dell'attività relativa al sito web sulla sperimentazione clinica di fase I e delle interazioni con il sito dell'Osservatorio nazionale della sperimentazione clinica dei medicinali.

Attività ispettive

- Ispezioni GMP di radiofarmaci (DL.vo 219/2006 art. 53, comma 12)
- Ispezioni GLP e coordinamento della certificazione dei centri sul territorio nazionale (DL 50/2007)

Attività di valutazione/controllo

- Valutazione del modulo IV (non clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA)
- Valutazione del modulo IV (non clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN)
- Stesura dei rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007)
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party*, SWP) del Test Guideline Program dell'OECD e del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*, ECVAM)
- Programma ISS-ACC, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di fase I-*First-in-Man*
- Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo n. 116/1992)
- Pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA)
- Attività di controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

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

Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

– Cosmetici

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

– Farmacopea

Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea europea e per tutte le attività inerenti alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale italiana.

– Farmaci

- Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su GU n. 55 del 7/3/2001
- Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API) e/o specialità medicinali, nell'ambito dell'accordo di collaborazione AIFA-ISS
- Attività ispettiva di buone pratiche di laboratorio (BPL), in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di saggio al DL.vo del 2/3/2007 n. 50 (*GU Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

Farmaci antitumorali

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di vari presidi farmacologici
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

Ricerca per la salute globale

La salute globale rappresenta un'area multidisciplinare di studio e ricerca che guarda al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascendendo le prospettive e gli interessi delle singole nazioni.

L'ISS italiano, primario istituto di ricerca biomedica e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il FARM opererà nel triennio 2012-2014 saranno soprattutto HIV/AIDS, tubercolosi – TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il sesto obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare e invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura.

L'obiettivo specifico che il progetto intende conseguire è quello di migliorare la cura del paziente con infezione da HIV e delle principali patologie associate (TBC e altre infezioni opportunistiche) presso le strutture sanitarie partecipanti al progetto. Il raggiungimento di tale obiettivo richiede l'adozione di un approccio multidisciplinare contestualizzato alle realtà locali e che preveda, oltre alle attività formative, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'ottimizzazione d'utilizzo della terapia antiretrovirale per una migliore e più duratura risposta.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, unità progettuali, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma soprattutto da istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico, e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e conseguenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dello *European Centre for Disease Control*, ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina.

Programmazione triennale

Per quanto riguarda il triennio 2012-2014, si prevede di continuare le attività di ricerca, diagnostica e sorveglianza che fanno riferimento ai progetti nazionali e internazionali già approvati, e che di fatto coprono quasi tutte le aree di interesse per la missione del Dipartimento. In particolare, si sottolinea la necessità di rafforzare la missione di servizio e di sanità pubblica del Dipartimento, che ha mostrato enorme reattività nell'affrontare emergenze epidemiche di qualsiasi tipo. Il rafforzamento delle reti diagnostiche e di sorveglianza microbiologica, il cui coordinamento è spesso affidato al MIPI, è cruciale nella messa a punto di sistemi di allerta precoce, in grado di favorire l'identificazione e il controllo delle infezioni emergenti e riemergenti. Si sottolinea, inoltre, l'importanza di alcuni settori di nicchia, che forniscono un valore aggiunto al MIPI. In particolare, l'entomologia medica, che richiede un'attenzione speciale dal momento che alcuni fenomeni, quali ad esempio la globalizzazione e i cambiamenti

climatici, si ritiene possano influenzare la distribuzione di infezioni trasmesse da vettori. Infine, si cercherà di dare sviluppo a progetti di ricerca innovativi, specialmente quelli con ricadute di tipo traslazionale.

– *Attività di sorveglianza*

Nel prossimo triennio si prevede di continuare e rafforzare tutte le attività di sorveglianza relative ad agenti virali, batterici e protozoari, nonché al controllo delle malattie trasmesse da vettori. Per quanto riguarda le infezioni virali, si cercherà di potenziare la capacità di fare rete con i laboratori di riferimento regionale, in particolare nell'ambito dei progetti Influnet e Arbonet. Verranno continuate inoltre le altre attività di sorveglianza virologica, quali ad esempio quella relativa al morbillo. Con riferimento alle malattie batteriche, si prevede un rafforzamento della rete Enternet, ma anche una particolare attenzione allo studio del fenomeno dell'antibioticoresistenza, nonché il potenziamento delle capacità diagnostiche delle infezioni gravi e/o invasive. In ambito parassitario, si prevede di continuare le attività di sorveglianza e conferma diagnostica relative sia ai parassiti intestinali (es. cripto cocco e trichinella) che alle infezioni da protozoi trasmessi da vettori, dal plasmodio della malaria alla leishmania. Infine, è previsto il rafforzamento, anche dal punto di vista strutturale, dell'entomologia medica, settore di nicchia che si è rivelato di importanza strategica nell'affrontare emergenze causate da agenti infettivi trasmessi da vettori.

– *Attività di ricerca*

Le attività di ricerca possono andare incontro a un notevole sviluppo, in parte dovuto al ruolo centrale che il MIPI ha avuto nel contrasto alla pandemia influenzale del 2009. In particolare, durante l'anno in corso è prevista la continuazione di progetti, già finanziati dal Ministero della Salute, che riguardano l'identificazione e l'esame di nuovi farmaci anti-influenzali, nonché lo sviluppo di candidati vaccinali universali per i ceppi influenzali stagionali e pandemici. Si prevede inoltre lo sviluppo di ricerche nel settore delle scienze "omiche", con particolare applicazione alle infezioni batteriche e da plasmodi. Un altro settore di interesse è rappresentata dalla messa a punto di nuove strategie terapeutiche per l'eradicazione dell'infezione da HIV. Infine, è previsto lo sviluppo del settore della bioinformatica e dello studio dell'evoluzione microbica. In termini generali si può affermare che si intende sviluppare soprattutto ricerca di tipo traslazionale, in grado cioè di avere un impatto di tipo clinico, nel settore delle malattie infettive.

– *Attività internazionali*

I progetti internazionali e di salute globale continueranno ad essere parte integrante delle attività del MIPI. Si prevede infatti la prosecuzione di attività già iniziate in Paesi dell'Africa sub-sahariana, nonché la realizzazione di accordi di collaborazione in corso con Paesi emergenti – cosiddetti BRICS (Brasile, Russia, India, Cina e Sudafrica) – in particolare, con Russia e Brasile. Speciale attenzione verrà riservata al programma di collaborazione esistente con l'MRI dell'Università di Alessandria, in Egitto, nell'ambito del quale è prevista un'attività di supporto per la realizzazione di una *Biosafety Level 3* (BSL-3). Infine, si prevede di continuare le attività di collaborazione già esistenti nell'area dei Balcani e in particolare in Albania.

– *Altre attività e riorganizzazione del MIPI*

Infine, nel settore delle attività di diagnostica, controlli, consulenze e pareri sono ancora in corso vari aggiustamenti che fanno seguito alla strutturazione del Centro per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici. In particolare, dopo i primi sei anni di attività, è necessario rivalutare la missione dei Reparti del MIPI, in modo da renderla più

aderente ai compiti di servizio e di ricerca che l'ISS dovrà svolgere nell'ambito delle malattie infettive. Nello specifico, tale riorganizzazione dovrebbe far seguito al riordino dell'ISS stesso. Infine, sono in corso opere di ristrutturazione degli spazi assegnati al Dipartimento, ed è prevista una redistribuzione degli stessi in base a esigenze obiettive di spazi ufficio e laboratori.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza degli alimenti e patologie nutrizionali. Il Dipartimento ha come missione la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie associate all'alimentazione.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

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

Il Dipartimento è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio europeo di riferimento (EU-RL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina, il Laboratorio europeo di riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale e otto Laboratori nazionali di riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (micotossine, metalli, residui e contaminanti negli alimenti di origine animale e IPA). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento quale sede dei Laboratori di riferimento per il botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

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

- punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra l'EFSA e l'Italia;
- punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point* nazionale) per il progetto WHO/EC di monitoraggio del ruolo della nutrizione e dell'attività fisica nel prevenire l'obesità nella Comunità europea;
- valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);
- Coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento di MIPI.

I temi principali su cui viene svolta l'attività di ricerca comprendono la sorveglianza e il controllo delle zoonosi, la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti esposti a pericoli di natura biologica e chimica (a contaminanti ambientali, da processo o da trattamento), i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e stato di salute dell'uomo.

L'attività istituzionale del Dipartimento è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi (biologici, chimici, tossicologici, nutrizionali) legati agli alimenti e al potenziamento dello stato di salute in ambito alimentare, in collaborazione con gli enti e le organizzazioni che operano nel settore della sanità alimentare e animale, in primo luogo l'EFSA. Essa comprende l'assistenza tecnico-scientifica nella elaborazione e applicazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione e valutazione dei rischi emergenti e il supporto scientifico per la gestione delle emergenze, in collaborazione con enti internazionali (WHO, *Food and Agriculture Organization* – FAO, *Codex Alimentarius*, OECD), la Commissione europea e le strutture dell'SSN.

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

- realizza e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza, collaborando anche alle attività tese a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- formula pareri tecnico-scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità pubblica veterinaria per la Commissione europea, gli organi dell'SSN e altre amministrazioni pubbliche e fornisce assistenza tecnica e scientifica nello sviluppo della normativa;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi;
- raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità europea per la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, la magistratura e altri enti pubblici;
- esegue ispezioni presso allevamenti e aziende alimentari per il rilascio dell'autorizzazione a produrre alimenti dietetici e per l'infanzia; presso laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti dei prodotti chimici sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- effettua il controllo di qualità del vaccino per il carbonchio ematico degli animali e dei prodotti diagnostici utilizzati per la profilassi della tubercolosi bovina;

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

Programmazione triennale

Il Dipartimento di SPVSA articola la sua attività su tre principali aree tematiche:

- Sanità pubblica veterinaria;
- Sicurezza e qualità degli alimenti;
- Patologie nutrizionali, nutrizione e stili di vita.

Su queste l'SPVSA continuerà nel triennio 2012-1024 a svolgere attività di ricerca, consulenza, ispezione, controllo e formazione con un approccio integrato e multidisciplinare. La programmazione terrà conto delle priorità indicate dal PSN, dall'EFSA e dalla Comunità europea, mantenendo forte attenzione alle problematiche emergenti.

Ricerca

- Sanità pubblica veterinaria, zoonosi
Saranno oggetto di ricerca virus emergenti a trasmissione zoonotica e/o alimentare (virus influenzali, rotavirus, norovirus, virus dell'epatite E, e virus trasmessi da vettori); agenti responsabili di infezioni batteriche (brucellosi, salmonellosi, tubercolosi bovina, carbonchio, campilobatteriosi, febbre Q e infezioni da *Escherichia coli* produttori di verocitotossina (VTEC), malattie da prioni degli animali). Gli approcci di laboratorio includeranno studio del rapporto patogeno/ospite; sviluppo e armonizzazione di protocolli diagnostici; sorveglianza integrata medico-veterinaria e creazione di database epidemiologico-molecolari. Gli approcci epidemiologici prevederanno la raccolta di dati prodotti dai sistemi di sorveglianza sviluppando metodi per valutare l'impatto delle malattie e delle misure di intervento; lo sviluppo di modelli matematici per lo studio della diffusione di agenti infettivi.
- Sicurezza e qualità degli alimenti
I programmi saranno incentrati sulla valutazione del rischio.
Verranno elaborati metodi rapidi per la ricerca dei principali germi patogeni, utilizzando tecniche di biologia molecolare, immunosensori e nanotecnologie.
La valutazione del rischio chimico-tossicologico sarà condotta su composti quali interferenti endocrini, elementi in traccia (ET) e micotossine. Gli approcci comprenderanno lo sviluppo di *biomarker* per la valutazione del rischio di contaminanti quali xenobiotici, residui e additivi; lo sviluppo di modelli per contaminanti ad azione endocrino-metabolica; lo studio dell'assunzione di ET 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 suscettibilità.
Saranno sviluppati e standardizzati metodi per la determinazione di residui di farmaci veterinari e di contaminanti chimici ambientali e da processo nei prodotti alimentari di origine animale e vegetale e verranno effettuati studi sulla presenza di sostanze farmacologicamente attive nelle filiere mangimistiche.
- Nutrizione e stili di vita, incluse le patologie nutrizionali
Le attività di ricerca riguarderanno lo studio degli effetti cronici degli stili nutrizionali (es. restrizione calorica e proteica, diete vegetariane, uso di polifenoli) nell'insorgenza e

nella prevenzione delle malattie associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nel modulare i processi di invecchiamento; la valutazione dell'attività protettiva di alcuni peptidi ottenuti dal frumento duro, verso la malattia celiaca; l'effetto di alcuni acidi grassi della dieta sulla prevenzione di patologie demielinizzanti; il ruolo dello iodio ai fini della iodoprofilassi; lo studio delle proprietà antagonizzanti di colture lattiche sui germi patogeni.

Attività di referenza e controllo

Nell'SPVSA continueranno a operare laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

A livello internazionale, il *Community Reference Laboratory for Escherichia coli* e il *Community Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal origin*, su incarico del *Directorate General for Health & Consumers* (DG SANCO) della Commissione europea. A livello nazionale, i seguenti LNR (Reg. CE 882/2004):

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

Questi Laboratori sono caratterizzati da elevati standard di attività e qualità e da forte interazione con il Ministero della Salute e i laboratori periferici in termini di: coordinamento tecnico, trasferimento di metodi sviluppati e validati, addestramento e fornitura di materiali di riferimento, organizzazione di prove inter-laboratorio.

L'SPVSA 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 alimenti, mangimi e benessere animale.

Al fine di fornire risultati di laboratorio riconosciuti in ambito nazionale e internazionale e di ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004, l'SPVSA 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 in conformità alla norma internazionale ISO/IEC 17025 (accreditamento ACCREDIA n. 0779).

Consulenza

L'SPVSA continuerà a fornire consulenza al Ministero della Salute, al Consiglio Superiore di Sanità (CSS), alle altre componenti dell'SSN, a organismi internazionali come il *Consultative committee for amount of substance* (CCQM), la *European Commission* (EC), l'EFSA, l'EMA, ISO, *Codex Alimentarius*, partecipando a commissioni, gruppi di lavoro e *panel* scientifici. L'SPVSA continuerà a svolgere il ruolo di *national focal point* dell'EFSA.

Formazione

L'SPVSA proseguirà, anche di concerto con il Ministero della Salute, una strategia di formazione per l'SSN sul "Pacchetto Igiene", volta anche alla creazione di una rete di punti di riferimento locali, in grado di avviare iniziative di formazione a cascata dal centro alla

periferia. Continuerà inoltre la collaborazione con il programma di formazione in metrologia in chimica (TrainMiC) organizzato dal *Joint Research Centre – Institute for Reference Materials and Measurements* (JRC IRMM) dell'EC 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 di Tecnologie e Salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti i due settori principali: i) ricerca e sperimentazione; ii) controllo, consulenza e formazione.

Ricerca e sperimentazione

- Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:
 - Diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica;
 - Innovazione tecnologica dell'SSN.
- Protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:
 - Uso della tecnologia, avvalendosi di metodi di indagine propri delle discipline fisiche e ingegneristiche;
 - Fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

Controllo, consulenza e formazione

- Coordinamento di piani e progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
- Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
- Uso appropriato della tecnologia: *technology assessment*, linee guida e vigilanza del mercato.
- Certificazione CE dei dispositivi medici.
- Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL e agli enti normatori tecnici.
- Consulenza alla EC e ad altri organismi internazionali.
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di e-learning.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 non si prevedono per il Dipartimento di TES cambiamenti sostanziali d'indirizzo sia per le attività di ricerca sia per le altre attività istituzionali. Queste ultime consisteranno prevalentemente di:

- Attività ispettiva dei centri di trapianto di organi, a fini autorizzativi.
- Certificazione dei DM di più elevata classe di criticità.
- Attività di supporto e di consulenza in termini di pareri a tutti gli organi dell'SSN in relazione a:
 - vigilanza e controllo sui DM;
 - identificazione natura corpi estranei nei farmaci e negli alimenti;
 - controllo sui prodotti di consumo potenzialmente pericolosi;

- valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni, con particolare riferimento a quelle ionizzanti;
- preparazione di linee guida per la garanzia di qualità nelle procedure di radioterapia e radiodiagnostica.
- Attività di supporto agli enti normatori nazionali e internazionali.
- Formazione relativa ai precedenti ambiti di attività

Le attività di ricerca si svilupperanno secondo quattro linee di indirizzo principali.

- Studio di sistemi biologici

Il Dipartimento sarà impegnato nei seguenti ambiti:

- Studio dei meccanismi fisiopatologici di patologie come aritmie cardiache (fibrillazione atriale ecc.), e valutazione del potere predittivo degli indici sviluppati;
 - Applicazione di metodiche di bioinformatica su dati di espressione genica che permettono di ottenere informazioni a livello delle dinamiche molecolari delle patologie cardiovascolari;
 - Studio della funzione del sistema nervoso autonomo in via non invasiva attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari, e *imaging* fMR;
 - Modelli per analisi biomeccanica del movimento e cardiovascolare;
 - Identificazione di indici per caratterizzare il danno (motorio, disabilità, ematico);
 - Metodi e modelli di analisi multivariata di dati elettrofisiologici nel campo della visione;
 - Dosimetria computazionale, modellizzazione e simulazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sui sistemi biologici;
 - Neuroscienze computazionali e dispositivi elettronici neuromorfi, in grado di emulare l'attività nervosa a livello di popolazione di neuroni;
 - Modelli di simulazione della dinamica del DNA;
 - Creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *system biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo basate su modelli di reti multiscala;
 - Visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale della dinamica di cellule e macromolecole di interesse biomedico, con applicazioni di realtà virtuale e aumentata in psicologia e neuroscienze;
 - Sistemi cognitivi: caratterizzazione strutturale e funzionale del sistema percezione-azione nell'uomo;
 - Caratterizzazione strutturale delle proteine amiloidee (*misfolding* e oligomerizzazione) e della membrana cellulare (*raft* lipidici o proteine di membrana);
 - Meccanismi d'azione delle radiazioni ionizzanti in sistemi biologici e loro implicazioni in radioprotezione e in radioterapia, mediante integrazione di studi sperimentali e modellistici;
 - Caratterizzazione del fenotipo metabolico e della radioresistenza a radiazione gamma e a fasci di protoni o ioni carbonio di cellule staminali tumorali da pazienti, tramite spettroscopia NMR.
- Sviluppo di strumentazione e metodi a supporto del processo diagnostico e terapeutico
Tale complesso di attività si incentrerà sulle seguenti linee:
 - Sviluppo e implementazione della prima struttura di protonterapia basata su un acceleratore lineare di protoni, con un sistema di rilascio di dose completamente attivo nel puntamento (x,y), profondità (energia) e intensità istantanea, con garanzia di un'elevata conformazione sulla regione tumorale;

- Studio di fattibilità ed eventuale realizzazione prototipale di una Compton camera per applicazioni di *molecular imaging* con radionuclidi per studi su piccoli modelli animali, tramite processo di diffusione Compton dei fotoni gamma su elettroni atomici;
 - Sviluppo, caratterizzazione e applicazione di sistemi di dosimetria delle radiazioni ionizzanti finalizzati a misura di dose nei trattamenti di radioterapia altamente conformazionali con sistemi a stato solido;
 - Sviluppo di gel-dosimetri per la ricostruzione accurata della dose impartita al paziente in radioterapia;
 - Sviluppo di tecniche di misura per radon e toron;
 - Messa a punto di tecnologie per l'acquisizione di segnali di interesse neurovegetativo e per la somministrazione di stimoli perturbativi dell'omeostasi cardiovascolare, compatibili con l'ambiente MRI;
 - Integrazione di tecniche di tipo elettrofisiologico (elettroretinogramma focale o *flash electroretinogram* – FERG, elettroretinogramma da pattern o *pattern ERG* – PERG) con altre di tipo ottico (tomografia a coerenza ottica o *Optical Coherence Tomography*, OCT), per studi nel campo della visione;
 - Caratterizzazione biomeccanica di tessuti e materiali nel campo dell'implantologia ossea;
 - Caratterizzazione morfologica 3D di materiali sostituti ossei, di osso umano, di dispositivi e metodiche utilizzate in medicina rigenerativa.
- Analisi ultrastrutturali
- Strumentazione per microscopia a risoluzione nanometrica, eventualmente unita a tecniche biochimiche, immunologiche e di biologia molecolare, è impiegata per le seguenti attività:
- Ricerche sull'azione antimicrobica e antivirale di sostanze naturali, con speciale riferimento alla lattoferrina, e a peptidi da essa derivati e loro effetti sulla modulazione delle infezioni batteriche associate alle malattie infiammatorie intestinali pediatriche;
 - Analisi dell'effetto dell'esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità a infezioni respiratorie di origine virale. Verrà analizzata la capacità di diverse sostanze di origine naturale di modulare la risposta cellulare a diversi patogeni (batteri e virus) al fine di limitare il processo infettivo;
 - Studio in colture 3D di marcatori tumorali come bersaglio di nuove terapie antitumorali e risposta farmacologica a farmaci naturali e di sintesi
 - Sviluppo delle nanotecnologie per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle lesioni tumorali (es. liposomi cationici unilamellari per il miglioramento del *delivery* e dell'*uptake* dei farmaci);
 - Studio del meccanismo di azione e valutazione dell'efficacia farmacologica di alcune sostanze naturali di origine vegetale e animale su modelli sperimentali *in vitro* (eucarioti inferiori, cellule tumorali) e su modelli tumorali *in vivo*;
 - Dispositivi e tecniche in medicina rigenerativa, tramite caratterizzazione microtomografica 3D, ultrastrutturale e biomeccanica.
- Protezione di pazienti, operatori e popolazione
- Temi di protezione della salute conseguenti ad esposizione ad agenti fisici sono da sempre al centro dell'attenzione del Dipartimento. Si intende proseguire secondo le seguenti linee di ricerca:
- Interconfronti dosimetrici per trattamenti *Intensity Modulated Radiation Therapy* tra i Centri nazionali di radioterapia;

- Stima retrospettiva di dosi in esposizioni a basse e prolungate dosi e applicazione in studi epidemiologici nei territori dell'ex Unione Sovietica;
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati con radiazioni ionizzanti;
- Valutazione delle esposizioni di pazienti e operatori nella radiologia interventistica;
- Valutazione delle dosi e implicazioni radioprotezionistiche nelle esposizioni medico-legali;
- Valutazione dei rischi per il lavoratore e per il paziente portatore di DM impiantabili attivi derivanti da interferenze elettromagnetiche ambientali;
- Valutazione delle esposizioni, e dei connessi effetti biologici e rischi per la salute, dei campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, dei campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, della radiazione ultravioletta non coerente emessa dal sole e da sorgenti artificiali, e della radiazione laser;
- Valutazione del rischio associato ad esposizioni, di soggetti sensibili alla "luce blu" emessa dalle nuove tecnologie a diodo ad emissione luminosa (*Light Emitting Diode*, LED), e all'utilizzo di ultrasuoni in medicina, in medicina estetica e in estetica non medica;
- Miglioramento dell'accuratezza della stima del rischio associato alle basse dosi/bassi ratei di dose di radiazioni sparsamente e densamente ionizzanti;
- Approfondimento delle proprietà radiobiologiche di protoni e ioni carbonio, utilizzando cellule staminali tumorali e altri sistemi cellulari *in vitro*, allo scopo di ottenere dati utili a valutare i potenziali vantaggi dei fasci terapeutici di tali particelle e ad ottimizzare i piani di trattamento;
- Raccolta dati di dose dei lavoratori nelle più diffuse pratiche di radiologia interventistica e di esposizione dei pazienti, ai fini della elaborazione di indicazioni per un maggior livello di radioprotezione;
- Coordinamento del piano nazionale radon e sviluppo dell'archivio nazionale radon e completamento di indagini nazionali ed europee sul radon nelle abitazioni;
- Valutazione della dose alla popolazione europea dei radionuclidi nei materiali da costruzione;
- Confronto di metodi di misura e azioni di rimedio per la radioattività naturale in acque potabili;
- Studio dei radionuclidi naturali nelle fosforiti e nei fosfogessi;
- Completamento analisi dati di studi epidemiologici su tumore polmonare, leucemie infantili e radiazione gamma.

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

Nel corso del 2005 è stato costituito il “Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l’HIV/AIDS” (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di MIPI. Missione del Centro è la lotta contro l’HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell’infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo “traslazionale”, cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L’organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l’industria, il Centro vuole assicurare l’implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l’infezione da HIV e l’AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di sviluppo e con le agenzie umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l’HIV/AIDS.

Il 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.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 il CNAIDS proseguirà la conduzione delle attività già avviate nel contesto di programmi nazionali e internazionali e delle proprie attività istituzionali e di servizio. Inoltre, è previsto lo sviluppo di nuovi progetti.

A livello nazionale, le principali attività del Centro nel 2012 saranno le seguenti:

- Programma nazionale di ricerca sull’AIDS (finanziato dal Ministero della Salute)
Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma nazionale di ricerca sull’AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull’AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca sanitaria e biomedica e della vigilanza sugli enti del Ministero della Salute. All’ISS è rimasta la gestione dei fondi, che continuerà a gestire anche nel 2012.
Sulla base dei progetti presentati e finanziati si continueranno gli studi di patogenesi dell’infezione, di terapia, di sviluppo di nuovi candidati vaccinali (in particolare HIV-1 *Env clade B e C*) e di nuovi approcci immunoterapeutici.
I primi comprendono lo studio: i) della patogenesi dell’encefalite indotta da HIV mediante l’analisi delle conseguenze del contatto di cellule infette da HIV-1 con astrociti,

ii) dei meccanismi di trasmissione mucosale con particolare riguardo al tratto genitale maschile (stato/espressione del genoma virale, varianti virali) e iii) il ruolo svolto dal complesso Tat/Env (*envelope*) nelle fasi iniziali dell'infezione. I secondi comprendono la valutazione *in vitro* dell'efficacia di farmaci antivirali, in particolare degli inibitori di proteasi quali nuovi microbici di contro la trasmissione dell'HIV.

Per quanto concerne gli studi vaccinali, questi saranno volti: i) alla generazione e caratterizzazione di anticorpi ricombinanti da utilizzare a fini terapeutici o per la identificazione di nuovi epitopi al fine di ottenere antigeni vaccinali di nuova generazione; ii) allo sviluppo di nuovi candidati vaccinali basati sull'associazione di Tat con Env (HIV *clade* B e C), e iii) allo sviluppo di una piattaforma biotecnologica per vaccini linfociti T citotossici (CTL) contro malattie virali e tumorali basata su *Virus Like Particle* (VLP) di origine retro- e lentivirale che sfrutta le proprietà di Nef7, un mutante di HIV-1 Nef, che si incorpora ad alta efficienza e può essere fuso con antigeni eterologhi.

- Nuovi terapeutici e immunogeni generati dall'incorporazione di short RNA (acido ribonucleico) o antigeni in esosomi (finanziato dal Ministero della Salute)
Recentemente abbiamo individuato sequenze all'interno del genoma di HIV capaci di veicolare RNA "carga" all'interno degli esosomi. Per il corrente anno, la ricerca del Reparto si concentrerà nel valutare l'efficienza di espressione degli RNA cargo caricati negli esosomi sia in cellule di linea che in culture cellulari umane *ex vivo*. Inoltre, in relazione all'identificazione di un mutante della proteina Nef di HIV-1 denominato Nefmut, che mostra una spiccata tendenza a localizzarsi negli esosomi sia come tale che come prodotto di fusione con proteine eterologhe, anche di alto peso molecolare, inizieremo a sviluppare una nuova piattaforma biotecnologica per la produzione di vaccini CTL per il trattamento di malattie infettive e di tumori.
- Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute e dall'AIFA)
Nel 2012 è previsto il proseguimento della sperimentazione clinica terapeutica di fase II basata sul vaccino Tat in soggetti infettati da HIV in trattamento con terapia antiretrovirale altamente attiva (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART). Si procederà, inoltre, con l'arruolamento dei volontari e la conduzione dello studio di fase I di un vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env. Infine, il Centro continuerà le sue attività di valutazione della sicurezza ed efficacia clinica di terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati all'AIDS. Nel corso dello stesso anno è previsto il completamento dei due studi osservazionali in soggetti HIV+ sia in trattamento con HAART, sia asintomatici, al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV.
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 sarcoma di Kaposi classico (*Classic Kaposi Sarcoma*, CKS) avanzato. Infine, nell'ambito del Programma per la ricerca oncologica del Ministero della Salute, si proseguirà con le attività conclusive del progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI (*Protease Inhibitor*) nell'insorgenza, regressione, progressione e recidiva della displasia cervicale (CIN).
- Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci
Il progetto, in cooperazione con Università, enti di ricerca e industria, sarà volto allo sviluppo di strategie innovative, preventive e terapeutiche basate su nuovi sistemi di

delivery per aumentare l'efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori. In tale ambito, basandosi su risultati già ottenuti nel modello preclinico sarà ulteriormente implementato lo sviluppo di nano-micro-tecnologie per veicolazione mucosale di vaccini o farmaci antivirali

Nel triennio 2012-2014 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 in Paesi in via di sviluppo".

A livello europeo, le principali attività del Centro saranno reattive a EUROPRISE. Il progetto EUROPRISE ha ottenuto una estensione fino al giugno 2012. Nell'arco di questo tempo, il CNAIDS proseguirà la sua partecipazione focalizzandosi in particolare su:

- generazione di reagenti per lo studio *in vitro* delle funzioni effettrici (ADCC);
- analisi comparativa degli anticorpi (neutralizzazione vs ADCC) in sieri derivati da pazienti;
- studio multicentrico sulle attività neutralizzanti di anticorpi di scimmia con diverse ceppi di virus di immunodeficienza delle scimmie (*Simian immunodeficiency virus*, SIV).

A livello internazionale extraeuropeo continueranno le principali attività del Centro nei seguenti progetti e iniziative:

- Accordo ISS/*National Institutes of Health* (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 approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel dicembre 2010 sono state iniziate le attività previste in questi due progetti biennali e che saranno proseguite nel corso del 2012. Il primo progetto (*Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic intervention against HIV/AIDS*) sarà volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le proteine Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti nel 2011 hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il *pathway* di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (*C-type lectin receptor*) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale.

In particolare, il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, studi di *modeling docking* e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con l'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con polytetrafluoroethylene (pTEF) (Tahirov, *et al. Nature*. 2010). Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, nel corso del 2011 sono stati messi a punto nuovi test *in vitro* per valutare il potere neutralizzante di sieri con

attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env e anti-Tat. Sono stati utilizzati sieri di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione della proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat. Il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile, e verrà utilizzato per valutare l'attività dei sieri del *trial* vaccinale terapeutico di fase II (T-002) e del *trial* vaccinale preventivo di fase I basato sulla co-immunizzazione con le proteine Tat ed Env.

Per quanto riguarda il secondo progetto (*Nonhuman primate model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins*) le attività programmate sono volte: i) allo sviluppo di una piattaforma tecnologica per la determinazione delle attività effettrici di anticorpi, ii) alla espansione degli studi delle risposte umorali con particolare riguardo al profilo delle sottoclassi di immunoglobuline G (IgG), allo studio delle attività neutralizzanti ed effettrici (ADCC, *Antibody-dependent cell-mediated viral inhibition* – ADCVI) utilizzando scimmie vaccinate con Tat e $\Delta V2$ Env, singolarmente o in combinazione, in scimmie vaccinate con proteine di HIV o di SIV, ii) alla caratterizzazione di anticorpi generati da linee B di scimmia per quanto riguarda la loro affinità con l'antigene vaccinale e funzioni effettrici (neutralizzazioni, ADCC, ADCVI), iii) caratterizzazione molecolare (amplificazione, clonaggio, sequenziamento) di anticorpi da cloni B selezionati e iv) generazione di anticorpi ricombinanti e loro caratterizzazione per *binding* e attività biologiche. Gli obiettivi del progetto resta l'identificazione: i) dei correlati umorali di protezione, ii) di nuovi epitopi con attività effettrice e iii) generazione di anticorpi ricombinanti. Ciò consentirà la generazione di nuovi antigeni vaccinali e anticorpi per approcci preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS.

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

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. In particolare, è previsto lo 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, l'identificazione e lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di *trial* clinici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat, da solo o associato ad Env, in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP, somministrabili all'uomo. Nel corso del 2012 si completerà lo studio osservazionale e proseguirà il *trial* clinico terapeutico di fase II per lo sviluppo del vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 su 200 volontari HIV-positivi in trattamento con antiretrovirali che verranno arruolati nei siti di Medunsa e di Mathatha. Continueranno, secondo la tempistica stabilita nel programma, sia le attività di potenziamento dei siti, previste nella componente 1 del progetto, sia le attività di trasferimento della tecnologia e di potenziamento della ditta Biovac per la produzione in GMP di vaccini, previste nella componente 2.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

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

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

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

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

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle Regioni che ne fanno richiesta. Nel 2010 è stato avviato un Master universitario di II livello in epidemiologia applicata nella Regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC, NIH), con l'UE (DG SANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

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

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

All'inizio del 2012 il Centro include circa 168 persone, di cui 84 a tempo indeterminato, più un comando, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida;
- Reparto Epidemiologia dei tumori;

- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari;
- Reparto Epidemiologia delle malattie infettive;
- Reparto epidemiologia genetica;
- Reparto Farmacoepidemiologia;
- Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva;
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti;
- Reparto Salute mentale;
- Ufficio di Statistica;
- Registro PMA;
- Direzione, Unità di formazione e comunicazione e segreterie.

Inoltre nel Centro vi sono 57 unità di personale tempo determinato. Ulteriori 26 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, ospiti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in medicina e chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ecc.). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2011 ne risultano attive nel Centro 179 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2011 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. I finanziamenti attratti invece hanno un chiaro trend in aumento a partire dal 2005.

Programmazione 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 2012 il Centro annovera circa 168 unità di personale presente che svolge attività sia istituzionale che di ricerca scientifica. All'inizio del 2012 risultano presenti 179 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 richiesta del Ministero della Salute sia su specifica richiesta delle Regioni e Province autonome. Citiamo ad esempio le attività di sorveglianza PASSI e dei fattori di rischio per le malattie cronic-degenerative e le attività di sostegno al programma "Guadagnare Salute". Tali settori si prefigurano come le direttrici principali delle attività del prossimo triennio, in cui la sanità pubblica dovrà concentrarsi sulla prevenzione delle maggiori patologie (croniche e acute) 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

L'Unità di Formazione e Comunicazione (UFC) si configura come parte integrante della Direzione del CNESPS e per questo si prevede per i prossimi tre anni un potenziamento della sua trasversalità. Le attività sono orientate alla progettazione e realizzazione di specifici

percorsi formativi rivolti ad operatori sanitari impegnati in sanità pubblica per il potenziamento delle competenze necessarie per realizzare attività di sorveglianza, progettazione, management, promozione della salute e comunicazione all'interno dei servizi presenti sul territorio nazionale. Importante è il ruolo di coordinamento in indagini, sistemi di sorveglianza e progetti di ricerca condotti in collaborazione con le Regioni e in iniziative di comunicazione per la diffusione di dati e interventi di sanità pubblica. Fondamentale il supporto dell'Unità per la gestione e il mantenimento del sito Epicentro che rappresenta un importante strumento di lavoro per gli operatori di sanità pubblica in quanto favorisce l'accesso all'informazione epidemiologica. Si prevede di garantire continuità alle attività di comunicazione a supporto di "Guadagnare Salute", di realizzare un Master in promozione della salute e sviluppare progetti per l'approfondimento della comunicazione dei rischi. Partecipazione al gruppo di monitoraggio dei processi di formazione per il personale dell'ISS (decreto 30/12/2011 del Direttore Risorse Umane e Affari Generali).

Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita

Le attività programmate per il prossimo triennio sono:

- Raccolta dati relativa agli anni 2010-2011-2012.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa agli anni 2010-2011-2012.
- Preparazione delle relazioni annuali al Ministro della Salute.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa agli anni 2011-2012-2013.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati.
- Valutazione e diffusione dei risultati dei progetti conclusi.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.

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 2012-2014, che vengono di seguito riportati e nel cui ambito è verosimile si andranno ad inserire nuove linee di ricerca:

- Mortalità, sorveglianze
Verranno acquisiti e analizzati i dati di mortalità italiani più recenti, con produzione di report annuali. Si completerà il Progetto TRIPLE-S (*Syndromic Surveillance Survey*) con l'Ufficio di Statistica leader del WP *Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*, attraverso le seguenti attività: acquisizione e analisi definitive delle sorveglianze sindromiche nei Paesi membri; contributo al coordinamento dell'intero progetto, ai contenuti del sito web e alla stesura di linee guida; sarà organizzata la *site visit* in Italia di una delegazione di ricercatori europei del progetto.
- Ambiente e salute
Proseguiranno le attività di descrizione del profilo di salute dei residenti nei siti inquinati di interesse nazionale (Progetto CCM, Sorveglianza epidemiologica di popolazioni residenti in siti inquinati, in cui l'Ufficio di Statistica è UO) o caratterizzati da peculiari esposizioni, quali: centrali nucleari, siti militari in Sardegna, impianti vari in Basilicata, attraverso l'analisi di mortalità, ricoveri e altri dati sanitari disponibili centralmente o localmente.
- Indagini sullo stato di salute
L'Ufficio di Statistica, componente del *Reference Center della EU Joint Action Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey)*

finalizzerà le attività di preparazione dei manuali e altro materiale formativo, con particolare riferimento a *data protection* e *informed consent*.

- Fenomeno suicidario
Proseguiranno gli studi basati su dati correnti.
- Epidemiologia dei tumori
Si fornirà un contributo al Programma nazionale esiti-2 per stimare, a partire dalla SDO, alcuni indicatori dell'assistenza ospedaliera per i pazienti oncologici; proseguiranno studi sui tumori rari basati sull'analisi delle cause multiple di morte.
- Progetti PASSI/PASSI d'Argento
Verrà svolta attività rispettivamente di coordinamento e collaborazione.
- Progetto EURHOBOP (*EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*)
Proseguirà l'attività di coordinamento del WP2 (*dissemination*).
- Istituzione del Registro nazionale artroprotesi, includendo altre articolazioni (es. spalla, gomito, caviglia)
Valutazione dell'esito degli interventi di protesi di anca e ginocchio mediante misura della qualità della vita.
- Si svolgerà attività istituzionale in ambito del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN), di coordinamento della produzione statistica dell'ISS, con particolare riferimento ai lavori statistici ISS inseriti o da inserire nel Programma Statistico Nazionale.
- Si avrà disponibilità a svolgere analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di sanità pubblica rivolti da soggetti istituzionali (quali Ministero della Salute, Parlamento, Regioni).

Reperto Salute della popolazione e suoi determinanti

Le attività per il triennio 2012-2014 saranno dedicate a livello nazionale, europeo e internazionale alla prosecuzione delle seguenti tematiche:

- Alcol
Le attività di ricerca, prevenzione, promozione della salute e di formazione sono collegate alla programmazione formale e istituzionale dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) e del Centro WHO per la ricerca sull'alcol e dei piani di lavoro dei numerosi progetti europei coordinati. Il Reparto Salute della popolazione, l'ONA e il Centro WHO continueranno a contribuire: alle Relazioni annuali al Parlamento sull'alcol (L 125/2001, all'elaborazione e pubblicazione di aggiornamenti periodici su dati epidemiologici, evidenze scientifiche e strumenti per l'identificazione precoce delle problematiche alcolcorrelate (PPAC). Proseguirà la disseminazione degli interventi efficaci di prevenzione dei problemi alcol-correlati in attuazione del Piano nazionale Alcol e Salute (PNAS), di "Guadagnare Salute" e delle identificate *good practice* europee. Continuerà la programmazione dell'*Alcohol Prevention Day*, la realizzazione e disseminazione dei prodotti per la comunicazione, l'informazione e la sensibilizzazione svolte in collaborazione con il Ministero della Salute ai sensi della Legge 125/2001 fornendo consulenza tecnico-scientifica ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL. Proseguirà la collaborazione con la Consulta nazionale tossicodipendenze e con il Dipartimento per le Politiche antidroga per la relazione annuale sulle tossicodipendenze e le documentazioni di indirizzo. Le avviate iniziative di prevenzione e sensibilizzazione della popolazione su alcol, cannabis e droghe si estenderanno nel triennio all'intero ambito scolastico, a partire dalle scuole elementari, in collaborazione con la Presidenza del Consiglio.

- Invecchiamento e Alzheimer
Epidemiologia, valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile. Le ricerche verranno attuate tramite i progetti ERA-AGE 2, FUTURAGE, VINTAGE, Ricerca finalizzata 2009 e 2010 e l'utilizzo delle banche dati IPREA e ILSA.
- Indicatori di salute
Nel prossimo triennio si consolideranno le attività dedicate alla valutazione e l'implementazione dei sistemi di monitoraggio dello stato di salute finalizzati alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea in collaborazione con il Ministero della Salute, Istituto nazionale di statistica (ISTAT), WHO, OECD, DG SANCO e l'*European Community Health Indicators and Monitoring* (ECHIM) avvalendosi anche dei risultati dei progetti del Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria (SIVEAS). In particolare le attività del gruppo di lavoro ECHIM si esplicheranno attraverso nuove *joint-action* e progettualità formali di monitoraggio.
- Determinanti ambientali
L'attività triennale prevede quanto segue: mantenimento del sistema nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni (Progetto SIN-SEPI), tramite l'acquisizione, revisione e analisi di circa 50.000 casi/anno; sviluppo di un progetto di farmacovigilanza su uso improprio e abuso del medicinale (FarViCAV) in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU; sorveglianza delle intossicazioni acute da pesticidi (Progetto SIN-SIAP), in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE.

Reparto Salute mentale

Parte delle attività saranno svolte nell'ambito dei seguenti progetti:

- Progetto "Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione *post partum*".
- Progetto "Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari finalizzata a proposte di modifiche di assetti organizzativi e di processo".
- Progetto "Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in RSA: validazione di un set integrato e multidimensionale di indicatori *quality* ed *equity oriented* ad elevata fattibilità di rilevazione e trasferibilità di sistema".

Altre attività riguarderanno:

- Coordinamento programmi di ricerca di interesse nazionale da svolgersi nell'ambito dell'accordo quadro di collaborazione ISS-IRCCS italiani di neurologia e psichiatria per la ricerca sull'epilessia.
- Applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente sia i tradizionali studi di frequenza e rischio, sia studi epidemiologici genetici, sia studi di efficacia.
- Studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica.
- Costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, dello stress, e di aspetti della personalità correlati alla salute.
- Ricerca su aspetti strutturali, modelli assistenziali e costi dei servizi di salute mentale.
- Sperimentazione di interventi di promozione della salute mentale nei luoghi di lavoro, nella scuola e nella popolazione generale.

Il Reparto intende anche contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza mediante lo studio e la diffusione di interventi diretti al cambiamento dei comportamenti professionali e partecipare attivamente ad una rete di servizi di salute mentale impegnati a mettere in atto pratiche ottimali, come la valutazione degli esiti nella routine e l'implementazione di interventi e programmi di dimostrata efficacia.

Reparto Epidemiologia malattie cerebro e cardiovascolari

- Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari
 - Ricerca eziologica: aggiornamento e validazione della carte del rischio con inserimento di nuovi fattori di rischio; attività di collaborazione con i gruppi internazionali (*Emerging Risk Factor Collaboration* – EFRC, MORGAM, *Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe* – BIOMARCARE, CDC) per lo studio di associazioni tra fattori di rischio e malattie cardiocerebrovascolari; analisi per la valutazione della associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e tumori; analisi delle coorti a rischio “favorevole” per mortalità e morbosità.
 - Sorveglianza, *Health Examination Survey*: pubblicazione dei dati sulla distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari per macroaree geografiche e regioni; valutazione dei trend in dieci anni di osservazione; confronto con i dati europei.
 - Registri: stima dei tassi di attacco per gli eventi coronarici e cerebrovascolari; studio per la valutazione del trend in discesa delle malattie coronarica e cerebrovascolare nell’ambito dello studio internazionale EURO HEART II.
 - Formazione: piano di formazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e per la prevenzione secondaria dell’ictus, i workshop regionali per la discussione dei dati raccolti con i medici di medicina generale (MMG) nell’ambito dell’Osservatorio del Rischio Cardiovascolare.
 - Banca Biologica: verrà implementata la raccolta di materiale biologico; verranno mantenute le caratteristiche di buon funzionamento della banca e i controlli di qualità del mantenimento dei campioni biologici.
- Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari
 - Studio OBSERVANT: conclusione della raccolta dati dello studio OBSERVANT. Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure *Aortic Valve Replacement (AVR) - Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)* nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa; analisi dati finale; valutazioni di tipo costo/efficacia; stesura del rapporto finale e produzione di articoli scientifici su vari aspetti dell’argomento.
- Verranno avviati nuovi studi per valutazioni comparative di efficacia di trattamenti in cardiocirurgia (nuove tecniche di intervento sulla valvola mitrale; trattamento del forame ovale pervio – FOP)
 - Progetto “*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*”. Proseguiranno le attività di coordinamento e gestione previste nel progetto vincitore del bando per Giovani Ricercatori 2009. Verrà implementata la raccolta dati, condotte analisi dati ad interim e finale e redatti documenti scientifici.
 - Progetto “*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*”. Proseguiranno le attività relative al progetto, *spin-off* dello studio OBSERVANT, e coordinato dalla Regione Emilia Romagna, per le valutazioni relative alla qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR.
 - Collaborazioni nazionali e internazionali: proseguirà la collaborazione con l’*Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (IACPR)* - Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e preventiva (GICR) per la conduzione di studi sulla gestione dei pazienti nel post-infarto. Verrà costituita una rete europea tra Paesi che dispongono di Registri TAVI +/- AVR per la costruzione di una funzione di rischio europea e di criteri di indirizzo su cui basare le scelte terapeutiche. Proseguirà

la collaborazione scientifica con il gruppo del PARTNER (USA) per scambi metodologici e per analisi congiunte OBSERVANT-PARTNER

- “Laboratorio dei Sistemi di Babele”. Proseguirà la collaborazione per l’integrazione di fonti di dati correnti in progetti di sorveglianza sanitaria.
- Formazione: verrà organizzato il corso annuale sulla valutazione d’esito “Valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari: dai *clinical trial* agli studi osservazionali” e consolidata la collaborazione con l’Ufficio di Statistica per la organizzazione e conduzione di corsi di formazione sui *package* statistici.

Reparto di Farmacoepidemiologia

Verranno mantenute tutte le attività relative alla pubblicazione dei rapporti periodici dell’Osservatorio nazionale sull’impiego dei Medicinali (OsMed).

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 alla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria.

Nel triennio saranno ricondotti ad un’unica strategia di intervento, nell’ambito del “*Chronic Care Model*”, i prodotti ottenuti dal progetto IGEA (diabete) e dal progetto ALCOVE (demenze) per lo sviluppo di un sistema di gestione integrata orientato alla cronicità.

Proseguirà infine la ricerca basata sullo sviluppo di studi osservazionali eziologici mirati alla valutazione del profilo beneficio/rischio dei farmaci.

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Verranno condotti studi relativi alle malattie del fegato e attività nel campo della produzione di linee guida. Inoltre si collaborerà con centri clinici per studi di epidemiologia clinica e verrà proseguita attività didattica.

Malattie del fegato: gli studi riguardano la sorveglianza delle epatiti virali acute condotte in collaborazione con le ASL, l’epidemiologia e la terapia delle epatiti croniche e il ruolo di virus epatitici parenterali nell’insorgenza delle emopatie maligne.

Linee guida: tale attività si svolgerà prevalentemente per incarico ricevuto da Ministero della Salute, in collaborazione con Società scientifiche e Regioni. Tali attività sono riportate sul sito web Snlg-Iss.

Altri studi: attualmente sono in corso collaborazioni con l’Istituto di Ematologia dell’Università Sapienza di Roma e con l’urologia dell’Istituto tumori Regina Elena di Roma. Studio a carattere etico sull’uso di dati personali per scopi scientifici.

Attività didattica: verranno svolti corsi di epidemiologia di base, di epidemiologia clinica e di etica della ricerca. Inoltre verrà fatta la formazione per la valutazione della letteratura scientifica orientata alla produzione di linee guida.

Reparto di Epidemiologia genetica

Continuerà l’arruolamento dei gemelli tramite gli archivi delle anagrafi comunali: si prevede di raggiungere i 30.000 iscritti alla fine del 2014. Nell’ambito della salute mentale e della genetica comportamentale verranno particolarmente indagate alcune condizioni quali i disturbi dello spettro autistico e le caratteristiche della personalità, oltre ai correlati biologici del benessere psicologico. Il metodo gemellare verrà ancora applicato a studi sull’invecchiamento e la salute materno infantile. Il Reparto sarà coinvolto negli studi longitudinali di coorti di neonati singoli e gemelli PICCOLI+ MUBICOS.

Sfruttando la potente risorsa di studio dei gemelli monozigoti discordanti per patologia e/o esposizione, sono iniziate diverse nuove collaborazioni con clinici e ricercatori di base nel campo dell’epigenetica.

È attiva una linea di ricerca relativa agli aspetti di privacy e di etica della ricerca scientifica 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 prevalenza dei tumori e la sopravvivenza in seguito alla diagnosi di specifiche neoplasie in Europa (EUROCARE-5). I risultati di tali studi confluiranno in un progetto di sviluppo di un sistema informativo europeo sul cancro (*European Partnership for Action Against Cancer*, EPAAC) che coinvolge il Reparto anche nelle attività di coordinamento. Inizierà un nuovo progetto europeo sui tumori rari (RARECARE-NET) volto allo sviluppo di una rete informativa di collegamento funzionale tra ricercatori, medici e pazienti. In ambito nazionale sarà intensificata la partecipazione alle attività di sviluppo metodologico e coordinamento nazionale della rete italiana dei Registri tumori. In particolare, si opererà per una maggiore integrazione dei dati dei Registri con altre fonti di dati a copertura nazionale quali i Registri della mortalità per causa e delle SDO. Quest'ultima fonte sarà utilizzata sia per la messa a punto di indicatori di esito in campo oncologico (PNE-2), sia per la ricostruzione dei percorsi terapeutici e dei profili di costo dei pazienti oncologici. Proseguirà la collaborazione con il National Cancer Institute (NCI-NIH) finalizzata alla realizzazione di studi, metodologici e descrittivi, sulla prevalenza dei tumori negli USA e sul confronto dei profili diagnostico-terapeutici dei pazienti oncologici dei Registri *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) e dei Registri italiani. 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 alla verifica della fattibilità di studi retrospettivi di coorte sulla mortalità e l'incidenza di tumori tra i militari italiani impegnati in missioni di pace nei Balcani (attività che si concluderà entro il 31/12/2012). Verranno svolte le attività relative al progetto EUROMED (Sorveglianza epidemiologica per il controllo delle malattie neoplastiche nei Paesi del Mediterraneo: dalla registrazione del cancro ai modelli statistici). Proseguirà l'attività di ricerca epidemiologica sui rischi associati all'esposizione a campi elettromagnetici, con il contributo ad ulteriori pubblicazioni dello studio internazionale INTERPHONE e con lo studio di fattibilità del progetto TRANSEXPO in Italia. Inoltre, proseguirà l'attività di monitoraggio, valutazione e sintesi delle evidenze scientifiche sugli eventuali effetti avversi dell'esposizione continuativa a campi elettromagnetici d'intensità inferiore agli standard di sicurezza basati sulla prevenzione degli effetti noti acuti e a soglia e verrà approfondito l'argomento della comunicazione del rischio. Verranno sottoposti per pubblicazione i risultati dello studio collaterale SETIL sulla valutazione dell'esposizione a benzene in un campione di casi e controlli per la leucemia infantile. In funzione delle risorse disponibili si potranno pianificare: i) un'indagine di misura dei segnali a radiofrequenza a distanza crescente dal centro trasmissioni di Santa Maria di Galeria; ii) un'analisi dei trend temporali dell'incidenza di gliomi in Italia; iii) un'indagine su uso del cellulare e malattie neurodegenerative e iv) un'indagine sulla percezione del rischio da campi elettromagnetici.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

L'attività di ricerca si orienterà su tre filoni principali:

- Sistemi di sorveglianza (interruzione volontaria di gravidanza – IVG, mortalità materna, obesità infantile, ecc.).
- Indagini campionarie (su argomenti relativi alla salute della donna e dell'età evolutiva).
- Messa a punto e sperimentazione sul campo di modelli prototipali di attività di promozione della salute (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 figurano: terza raccolta dati del sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE, indagini campionarie su uso di acido folico in periodo periconcezionale, sul consumo di farmaci in gravidanza, sull'uso della contraccezione nel *post-partum*, sull'allattamento al seno e sulla depressione *post-partum*.

Il Reparto continuerà a partecipare a gruppi di lavoro/commissioni di esperti nazionali nel settore della salute della donna (Comitato percorso nascita nazionale istituito dal Ministero della Salute) e dell'età evolutiva e a studi internazionali (*European Childhood Obesity Surveillance Initiative*, ecc.).

Infine, si continuerà a mettere a disposizione dell'SSN l'*expertise* del personale del Reparto per la formazione dei professionisti sanitari, per la partecipazione a congressi e per la formulazione di pareri per le interrogazioni parlamentari relative alla salute della donna e dell'età evolutiva.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

Le attività verteranno sulle seguenti aree di ricerca:

- Studi epidemiologici descrittivi e analitici nel settore delle malattie infettive (legionellosi, malattie batteriche invasive, meningococco, *Haemophilus Influenzae* tipo B (H1b), pneumococco, morbillo, rosolia in gravidanza e congenita, malattie trasmesse da vettori, *West Nile virus*, Chikungunya e Dengue; antibioticoresistenza);
- Studi epidemiologici sulla sindrome influenzale e la vaccinazione antiinfluenzale;
- *Vaccine European New Integrated Collaborative Effort II* (VENICE II);
- indagini sulle coperture vaccinali e sugli ostacoli alla vaccinazione in gruppi di popolazione;
- Modelli matematici per la descrizione e il controllo delle epidemie;
- Rete d'informazione rapida per malattie infettive e i focolai epidemici;
- Salute degli immigrati: malattie infettive e malattie prevenibili da vaccino.

Si contribuirà al Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, valutandone gli indicatori di processo e risultato. Si proseguiranno le attività di coordinamento della Rete EpiSouth per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi del Mediterraneo e dei Balcani.

Verranno inoltre proseguite le attività nazionali e internazionali di sorveglianza (legionellosi, malattie batteriche invasive-meningococco, H1b, pneumococco, morbillo, rosolia in gravidanza e congenita, malattie trasmesse da vettori, *West Nile virus*, Chikungunya e Dengue; antibioticoresistenza, influenza), le attività di formazione nel campo dell'epidemiologia delle malattie infettive, l'attività di supporto per le indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche su richiesta delle autorità locali e regionali o in collaborazione con organizzazioni europee e internazionali. Si continueranno a fornire contributi tecnico-scientifici alla redazione del sito Epicentro, al Ministero della Salute, alle autorità sanitarie locali e regionali e alle agenzie europee e delle Nazioni Unite, oltre che risposte a interrogazioni parlamentari e a richieste di pareri su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per le Regioni e le Autorità sanitarie locali.

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è stato istituito in attuazione dell'art. 5bis della legge 6/4/2007, n. 46, previa deliberazione del Consiglio di Amministrazione dell'ISS n. 7 del 31/10/2007. Successivamente, il DM 22/11/2007 ha stabilito i compiti, il piano di attività e le risorse finanziarie previste per il CSC e le altre amministrazioni coinvolte nella gestione del regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (regolamento REACH). L'istituzione del CSC è stata prescritta all'ISS dalle disposizioni legislative al fine di consolidare le competenze in materia di tossicologia, ecotossicologia, stima dell'esposizione umana diretta e indiretta e di caratterizzazione del rischio chimico. In termini generali il CSC segue istituzionalmente gli aspetti tecnico-scientifici della regolamentazione comunitaria sulle sostanze chimiche e sui prodotti e gli articoli che le contengono. La struttura si configura quale punto focale dell'intero sistema nazionale definito per la gestione delle sostanze chimiche, dei prodotti e degli articoli e i compiti assegnati sono correlati oltre che al regolamento REACH anche al nuovo regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione armonizzata, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele. Il CSC, sulla base delle disposizioni vigenti, è tenuto a partecipare alla formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie nel "Piano comunitario di azione a rotazione" (CORAP); per le sostanze assegnate all'Italia, deve effettuare la valutazione dei pericoli per la salute umana, dei pericoli per i vari comparti ambientali e la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente; in collaborazione con l'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA) ha il compito di partecipare alla valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi; deve inoltre definire le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione e istituire e gestire, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e Province autonome, un sistema informativo integrato per la gestione dei dati agendo da interfaccia con l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA), istituita con il regolamento REACH; deve garantire lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale ed elaborare pareri per le richieste relative alle sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento, istituito in attuazione alla legge n.46/2007, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici, alle sostanze da candidare all'inserimento in allegato XIV (autorizzazioni) o alle procedure di restrizione o classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli. Partecipa con propri esperti ai Comitati tecnici e agli organi dell'ECHA, alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, alle attività di *Help Desk* nazionale REACH, svolta dal Ministero dello Sviluppo Economico fornendo il proprio supporto tecnico-scientifico. In attuazione all'Accordo Stato Regioni e Province autonome del 2009 deve fornire il supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di vigilanza e controllo analitico e per l'implementazione dei sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo e dei laboratori di saggio per le attività di ricerca ai fini dell'individuazione di metodi alternativi ai test con animali. Il CSC svolge altre attività finalizzate a gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema introdotto dal regolamento CLP e assicurare il funzionamento dell'*Help Desk* nazionale CLP e valutare il pericolo relativamente ai prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale. Il CSC inoltre è partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione e alle attività OECD e dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) sulla valutazione del pericolo e sulla

classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze chimiche. Fra i suoi compiti particolare attenzione deve essere posta nella gestione e aggiornamento di diversi archivi/sistemi informatici: i) Inventario nazionale sostanze chimiche; ii) Archivio preparati pericolosi; iii) Banche dati delle sostanze chimiche; iv) Banca dati dei cancerogeni; v) Banca dati dei sensibilizzanti; vi) Banca dati delle bonifiche; vii) Banca sulle restrizioni; viii) sistema informatico "conversione *Globally Harmonized System (GHS)*". In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il CSC svolge un'intensa attività di valutazione e coordinamento delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici (PMC) insetticidi, insettorepellenti e disinfettanti ed è coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione da PMC a biocidi ai fini autorizzativi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie principalmente nel campo della classificazione di pericolo e anche attraverso la partecipazione alla Commissione consultiva prodotti fitosanitari. Nell'ambito delle attività sopradescritte il CSC partecipa alle attività comunitarie in materia di biocidi, delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari; svolge le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi e valutazione dei prodotti fitosanitari e partecipare alle attività OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e altre verifiche ispettive in materia di sistemi di gestione per la qualità, nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze chimiche anche nell'ambito del sistema *Rapid alert exchange (RAPEX)* e nella vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi. Partecipare alle attività OECD sui biocidi e alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

Per le attività previste dal regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della L. 6/4/2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22/11/2007 in 1.200.000€ /anno a decorrere dal 2009.

Programmazione triennale

Il CSC consoliderà la propria struttura continuando con le attività di supporto all'autorità competente nazionale (Ministero della Salute) e all'ECHA, svilupperà nuovi programmi di ricerca in collaborazione con l'ECHA e con centri di eccellenza nazionali ed europei e collaborerà con le Regioni per la predisposizione del Piano di controllo annuale nell'ambito del sistema di vigilanza REACH e CLP. Per quanto riguarda le attività correlate all'applicazione dei regolamenti REACH e CLP i prossimi tre anni saranno cruciali con numerose importanti scadenze che condizioneranno pesantemente l'attività, che sarà focalizzata a selezionare le sostanze prioritarie altamente preoccupanti (*Substance of Very High Concern, SVHC*) da sottoporre all'ECHA per la valutazione secondo la procedura comunitaria di autorizzazione o di restrizione; valutare le *draft decision* dell'ECHA, relativamente alle proposte di sperimentazione e ai controlli di conformità; svolgere un ruolo primario nell'attività di valutazione del rischio per le sostanze recepite nel Piano d'azione a rotazione triennale (CoRAP); collaborare con l'ECHA nella gestione dei dati e per la fase di valutazione delle sostanze caratterizzate da una potenzialità di rischio più elevata per la salute e per l'ambiente; sostenere le imprese nell'attività di registrazione delle sostanze per le quali è prevista la scadenza di registrazione a maggio 2013; continuare a gestire, quale punto di riferimento nazionale, il sistema integrato di gestione informatica dei dati (REACH IT), attraverso il collegamento con il database centrale dell'ECHA e lo scambio di informazioni con le Regioni. Il CSC sarà il punto di riferimento nazionale per la classificazione delle sostanze e delle miscele, in applicazione al regolamento n. 1272/2008 (CLP). Tale attività si inserisce 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.). In tale ambito continuerà l'attività di mantenimento dell'*Help desk-CLP*. Le attività sopradescritte prevedono il supporto al Ministero della Salute e all'agenzia ECHA e alla Commissione europea con la partecipazione ai vari Comitati dell' ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, *Member States Committee*, FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza, al Comitato delle Autorità competenti degli Stati membri (CARACAL), ai comitati OECD, in particolare COCAM e *Task Force on Exposure Assessment* (TFEA) e nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare continuerà la collaborazione con il Comitato nazionale per la sicurezza alimentare.

Il CSC in attuazione all'Accordo fra Stato, Regioni e Province autonome del 2009 continuerà il percorso di collaborazione intrapreso nel 2011 con le Regioni e i laboratori di controllo per il coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori ufficiali (Laboratori di Sanità Pubblica – LSP e Agenzia Regionale Protezione Ambiente – ARPA) e per l'elaborazione del Piano di controllo annuale REACH e CLP finalizzato per il 2012-2013 al controllo delle sostanze ritenute prioritarie dalla CE e dalle ECHA nei detersivi, nelle pitture e vernici, negli oli lubrificanti, nei materiali per costruzioni e nella filiera del tessile.

– Biocidi e presidi medico chirurgici

Per quanto riguarda l'attività di implementazione della normativa europea sui biocidi (direttiva Biocidi 98/8/CEE) proseguiranno le attività a livello nazionale ed europeo di valutazione delle sostanze attive biocide e la valutazione ai fini delle autorizzazioni e dei mutui riconoscimenti di circa 400 prodotti biocidi per anno effettuata in base alle sostanze attive autorizzate (All. I della Direttiva Biocidi) e alle lettere di intenti sinora ricevute. L'attività comporterà una intensa collaborazione con il Ministero della Salute per la gestione della delicata fase di transizione dalla attuale procedura nazionale di registrazione dei presidi medico chirurgici a quella di autorizzazione dei biocidi che dovrà concludersi entro il 2015. Per tale attività è previsto un aumento delle tariffe con allineamento agli altri Stati membri. Si darà avvio a partire dal 2013 all'attività comunitaria in materia di biocidi prevista dal nuovo regolamento che individua l'ECHA quale struttura europea di riferimento che acquisirà le competenze della CE. L'attività sarà svolta nell'ambito della convenzione quadro 2011 con il Ministero della Salute. Continuerà l'attività nazionale e comunitaria in materia di classificazione ed etichettatura di sostanze e preparati pericolosi con particolare riferimento a fitosanitari e biocidi e l'attività di supporto ai Centri antiveleni in materia di sostanze e preparati pericolosi relativamente a necessità o emergenze nazionali e comunitarie. Continuerà l'attività di valutazione dei PMC nell'ambito dei servizi a terzi con una previsione di circa 150 prodotti/anno.

– Attività di ricerca

L'attività di ricerca sarà focalizzata a: sviluppo e validazione di metodologie analitiche innovative per lo studio e la valutazione di problematiche emergenti nell'ambito della salute umana e ambientale in relazione alle sostanze chimiche individuate anche con le Regioni e il Ministero della Salute per l'attuazione del Piano di controllo 2012-2014; caratterizzazione del contenuto di idrocarburi policiclici aromatici negli oli e negli pneumatici; caratterizzazione chimico-fisica e potenziale attività genotossicologica di nanomateriali rilevanti per le applicazioni industriali; controllo di filiera sui rischi da agenti chimici pericolosi a partire dai rischi per i lavoratori in fase di produzione fino ai prodotti finiti e ai rischi per i consumatori ed eventualmente per l'ambiente; studio sulla misura, caratterizzazione e valutazione tossicologica nelle emissioni dei composti

organici volatili, sulla combustione dei prodotti a base d'incenso e sui prodotti del tabacco; studi sulle sostanze sensibilizzanti utilizzate nel settore del tessile; studi per l'identificazione di interferenti endocrini prioritari; approfondimento sull'uso improprio di sostanze chimiche pericolose in popolazioni particolarmente vulnerabili in collaborazione con istituti universitari nell'ambito di studi clinici; studio dello stress ossidativo in una popolazione di alcolisti cronici.

– Formazione e attività di audit e ispettiva

Continuerà l'attività di informazione e formazione per la qualificazione degli ispettori che operano ai fini della vigilanza sul territorio nazionale e le attività di informazione e formazione nel campo della valutazione del rischio delle sostanze chimiche per l'uomo e per l'ambiente nell'ambito di Master universitari e per il sostegno alle imprese in materia di Regolamenti REACH e CLP. Proseguiranno le attività ispettive a livello nazionale e in collaborazione con altri Paesi membri per ispezioni congiunte nell'ambito della vigilanza REACH-CLP. Nell'ambito della Convenzione triennale 2011-2014 fra ISS e ACCREDIA, il CSC sarà impegnato nell'attività di supporto tecnico- scientifico e di formazione per l'Organismo nazionale di accreditamento, per gli auditor e i laboratori di prova in materia di sistemi gestione per la qualità, sicurezza nei laboratori di prova, sistemi di controllo nei laboratori preposti all'attuazione del REACH e CLP e di rischi chimici nella filiera alimentare.

– Banche dati e archivi

Per quanto riguarda le Banche dati e gli Archivi gestiti dal CSC è previsto un notevole incremento dell'attività di gestione e aggiornamento in relazione alle recenti disposizioni emanate a livello europeo. La previsione è riportata nella sezione dedicata ai progetti speciali.

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante GU n. 157 del 7/7/2008. La struttura si articola nei seguenti Reparti:

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

Programmazione triennale

La missione del CNMR è la ricerca, la consulenza e la documentazione finalizzate alla prevenzione, diagnosi, trattamento e sorveglianza delle malattie rare. Il CNMR svolgerà le seguenti attività:

Reparto Test genetici

- Controllo esterno di qualità sui test genetici: continuerà il servizio resi a terzi a pagamento (GU n. 199 del 28/8/2009).
- Proseguirà l'attività di ricerca su: i) caratterizzazione genetica e citogenetica-molecolare dei tumori delle ghiandole salivari. In collaborazione con l'Università di Bologna verranno collezionati nuovi casi ed effettuate analisi di *Comparative Genomic Hybridization* (CGH) array e analisi molecolari per il rilevamento di papilloma virus umano (*Human Papilloma Virus*, HPV) e *Streptococcus*, finalizzate alla comprensione patogenetica; ii) di *copy number variation* in linee cellulari murine senescenti, riattivate e proliferanti.

Reparto Marcatori biologici

L'attività di ricerca è volta all'individuazione di biomarcatori in diverse malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathway* molecolari.

Proseguiranno gli studi su specifici microRNA su epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma. Verranno rilevati i livelli di espressione dei microRNA nel siero di pazienti per identificare biomarcatori, potenzialmente utili per la diagnosi e follow-up.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. Nel triennio 2012-2014, proseguiranno gli studi attualmente in corso sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in molte patologie rare, ivi compresa la distrofia muscolare di Duchenne.

Reparto Farmaci orfani

- Attività di monitoraggio sui farmaci orfani mediante il Registro nazionale farmaci orfani
Svolgimento dei progetti: “Censimento dell’uso dei farmaci fuori indicazione terapeutica per la terapia delle malattie rare del sistema nervoso e degli organi nel DM279/01”.
“*Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease in Italy*”, volto a valutare importanti aspetti della terapia dell’ERT, tra cui efficacia, effetti avversi nei pazienti italiani, dose-efficacia, costi globali per l’SSN e impatto dell’ERT nei pazienti sulla qualità di vita.
- Attività sperimentale
Studio patogenetico di malattie rare mediante i progetti: *Mechanisms of neuronal death in NIEMANN-PICK C Disease: from molecules to clinic; Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick type C disease: a possible therapeutic target; Effect of Antioxidant Agents on intracellular Calcium signaling in primary human osteoblastic cells*; Ruolo di shoc2 wt e shoc2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

- Malformazioni congenite e connessa prevenzione primaria
Verranno potenziati gli studi su fattori protettivi (es. acido folico) e fattori di rischio (es. farmaci in gravidanza, esposizione ambientale a potenziali teratogeni). Continuerà il coordinamento del WP “*Primary prevention*” della *Joint Action EUROCAT* (finanziata dalla CE), il cui obiettivo è l’elaborazione di raccomandazioni europee da includere nei piani nazionali dei vari Paesi. Sarà rafforzata la collaborazione con i registri regionali, ISTAT e Ministero della Salute anche mediante la realizzazione del progetto “Fornire stime affidabili di prevalenza, alla nascita e al concepimento, delle malformazioni congenite, a livello nazionale e con dettaglio regionale e sub-regionale, attraverso l’integrazione di fonti già esistenti” (Programma statistico nazionale 2011-2013).
Prevenzione secondaria di specifiche malattie rare: verrà realizzato il progetto sugli screening neonatali in Italia, facendo un’analisi scientifica della letteratura, tenendo conto degli aspetti etici e di sostenibilità.
- RNMR
Le attività di sorveglianza nazionale delle malattie rare sarà potenziata; particolare attenzione sarà volta a migliorare il flusso informativo dai Registri regionali al Registro nazionale in termini di qualità dei dati e copertura del territorio nazionale. Sarà organizzato il Convegno annuale e pubblicati i risultati.
- Linee guida
Continuerà l’attività di ricerca, studio e documentazione per la realizzazione di linee guida per malattie rare in collaborazione con il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell’ISS e altri enti di ricerca nazionali e internazionali. Continuerà la formazione, a

livello nazionale e internazionale, sulla metodologia per la produzione di linee guida per medici e operatori sanitari.

– Formazione

Verranno potenziate la sperimentazione di modelli formativi per medici, operatori e pazienti, e le attività del Laboratorio di Medicina narrativa (inclusi Convegni e “Il Volo di Pègaso”), anche in collaborazione con le associazioni di pazienti.

– Informazione

Al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini, l’informazione continuerà ad essere veicolata tramite più canali: Telefono Verde malattie rare; Newsletter “Malattie rare e Farmaci orfani”; portale web www.iss.it/cnmr.

– Progetti europei

- EPIRARE (www.epirare.eu), progetto triennale finanziato dalla CE (2010-2013) e coordinato dal CNMR, il cui l’obiettivo è la realizzazione di una piattaforma europea per i registri di malattie rare che assicuri la interoperabilità, la qualità e il corretto uso (incluso rispetto della privacy) delle informazioni raccolte. Vi partecipano 15 Paesi in tre continenti.
- EUROPLAN (www.europlan.eu), progetto finanziato dalla CE (2008-2011; 2012-2014) e coordinato dal CNMR, per la elaborazione di raccomandazioni per la stesura dei Piani nazionali per malattie rare nei Paesi europei. Nel 2008-2011 sono state elaborate le raccomandazioni e gli indicatori di monitoraggio; nel 2012-2014 verrà istituito un network di operatori europei e verranno realizzate attività di formazione, anche sul campo.

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 17/7/2007 per rendere autonome alcune attività istituzionali relative al settore dei farmaci (prodotti) immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali. In particolare, il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni singolo lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali ed effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (anche quelli di competenza di altre strutture dell'Istituto quali albumine, immunoglobuline, fattori della coagulazione). In tale contesto, il Centro valuta anche le reazioni avverse ai vaccini, agli emoderivati e ad altri farmaci immunobiologici – farmacovigilanza – e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale ed europeo. Per tale motivo, il Centro opera nell'ambito di un sistema di assicurazione della qualità, conforme alle norme ISO per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea europea, OMCL Network), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché test di *proficiency* e controlli di qualità esterni. Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, (quali sieri, vaccini, allergeni, citochine, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, medicinali biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche o modelli per valutarne accuratamente la qualità. Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da rotavirus. Il CRIVIB, inoltre, nell'ambito di un Accordo di collaborazione tra l'Istituto e l'AIFA, coordina la gestione e lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, dell'attività ispettiva alle Officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali e di API per il rispetto delle norme di GMP. Attualmente il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di qualità. Le attività dei tre Reparti sono focalizzate al controllo analitico e alla valutazione della documentazione (dossier) di farmaci immunobiologici, e in particolare di: farmaci prodotti da plasma umano (principalmente immunoglobuline), Reparto Prodotti biologici (RPB); vaccini batterici, Reparto Vaccini batterici (RVB); e vaccini virali anti-polio sia vivi attenuati (Sabin) che inattivati (Salk) e anti-Rotavirus, Reparto Vaccini virali (RVV). Più in dettaglio, il Reparto Prodotti biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici (immunoglobuline, e proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico). Il reparto Vaccini batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici ad uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati in conformità con le direttive e le linee guida nazionali, europee e della WHO, di effettuare la sorveglianza degli eventi

avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di paralisi flaccida acuta (PFA). In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a estratti allergenici e allergeni ricombinanti, anticorpi monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della banca dati delle sostanze chimiche sensibilizzanti (bds), in collaborazione con il CSC e con il Servizio SIDBAE dell'Istituto. La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici per il *batch release* di vaccini influenzali sia stagionali che, eventualmente, pandemici. Inoltre, effettua la sorveglianza post-marketing dei vaccini influenzali per uso umano prelevati dal mercato nazionale nonché la responsabilità dell'attività di valutazione di dossier relativi alla registrazione/variazione di vaccini influenzali. Infine, la terza sezione vaccini per l'epatite si occupa del coordinamento delle attività di sorveglianza post marketing dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite o relativi a variazioni delle esistenti autorizzazioni. Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Infine, l'attività della Unità di assicurazione della qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per l'attività di controllo analitica e di valutazione di dossier del CRIVIB secondo le indicazioni delle norme internazionali ISO in particolare con la norma UNI EN ISO 9000 e con la norma ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

Programmazione triennale

Le attività di ricerca nel triennio 2012-2014 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 una delle attività di punta nel settore dei prodotti biologici vedrà proprio l'estensione 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. Altri aspetti legati alla ricerca di altri marcatori virali e alla valutazione della loro importanza saranno anche fondamentali. 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 continuerà a studiare e valutare aspetti legati all'influenza, alla polio, alle infezioni da rotavirus e alla manifestazione di eventuali reazioni avverse gravi (es. le paralisi flaccide) legate o associate alle vaccinazioni. Scopo principale di tale iniziativa è anche l'identificazione immediata di eventuali virus selvaggi riemergenti nella popolazione. 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, a continuazione di quanto sviluppato nel precedente triennio, per quanto riguarda lo studio di patologie da rotavirus, si procederà alla creazione di una rete di osservazione 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 continuate le attività legate al controllo dei vaccini antiinfluenzali mediante metodi alternativi più rapidi rispetto alla classica metodica dell'immunodiffusione radiale singola (*Spatial Reference Identifier*, SRID) che richiede

tempistiche lunghe e laboriose. Di grande interesse sarà il progetto dedicato allo sviluppo dei metodi per mettere in evidenza gli anticorpi nei sieri dei soggetti vaccinati, originali e privi delle limitazioni che hanno i metodi correntemente disponibili.

Nel settore dei vaccini batterici, come già segnalato nel triennio precedente, la presenza sul mercato di coniugati ha reso negli anni precedenti più difficile il controllo del prodotto e una estesa attività nel settore verrà sviluppata dal CRIVIB. Verranno continuate anche le ricerche 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. 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, in continuazione con quanto già avviato nel precedente triennio, la valutazione dell'impatto della vaccinazione antimeningococco in popolazioni dell'area sub-Sahariana. Inoltre, il Reparto Vaccini batterici svolge un ruolo di capofila nel coordinamento all'interno del CRIVIB delle problematiche di metrologia, un aspetto fondamentale per quanto concerne il rispetto delle norme ISO 17025 che richiedono appunto una specifica attenzione alla convalida metrologica del dato. Tale attività comporterà la valutazione da parte di tutto il CRIVIB di vari aspetti legati alla tracciabilità metrologica del dato. 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 del clinico, al fine di identificare eventuali situazioni di gravi carenze di qualità di alcuni allergeni selezionati. Infine, l'attività di ricerca verrà anche focalizzata sull'utilizzo di molecole allergeniche ricombinanti per produrre preparazioni di riferimento, mediante partecipazione a vari studi collaborativi organizzati dall'EDQM di Strasburgo.

Inoltre, nel corso del triennio gran parte del personale del CRIVIB sarà coinvolto in un interessante progetto di *twinning* con la Turchia. Nel corso di tale programma gli esperti del CRIVIB, ma anche di altre strutture dell'Istituto, dovranno trasferire all'equivalente laboratorio di controllo di Ankara, 42 metodi analitici applicati al controllo di farmaci immunobiologici quali vaccini ed emoderivati. L'impegno sarà particolarmente importante visto che tale programma prevede una fase sia teorica che pratica in cui gli esperti dovranno svolgere attività in Turchia con il fine ultimo di rendere il laboratorio turco capace di sostenere un audit sia dell'ente accreditante turco che dell'EDQM di Strasburgo.

In conclusione, tutta l'attività di ricerca del CRIVIB nel prossimo triennio continuerà ad essere 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 e l'EMA. Con queste organizzazioni, verranno affrontati aspetti legati alla 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, come già evidenziato nel precedente triennio.

CENTRO NAZIONALE SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21/10/2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05 allo scopo di conseguire: i) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, ii) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, iii) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, iv) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

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

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia ed efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle Regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'UE;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle Regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

Programmazione triennale

Il piano triennale 2012-2014 del CNS 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 le Strutture Regionali di Coordinamento (SRC);
 - 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 della Salute;
 - 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 e 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:

- La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzata alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) e allestimento di preparazioni di riferimento;
- *In vitro and in vivo studies on a new blood component: platelet gel from cord blood*;
- Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze;
- *Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS)*;
- Sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale (SEMeT);
- La valutazione della qualità nella produzione e dell'appropriatezza nell'uso dei medicinali plasmaderivati;
- Bancaggio e trapianto di cellule staminali di cordone ombelicale: analisi del registro internazionale;
- *Italian Cord Blood Network* – analisi dei costi e definizione delle tariffe;
- Valutazione della *storage lesion* delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il *trait sferocitico*;
- Target patogenetici molecolari dell'emocromatosi secondaria;
- Progetto qualità della rete trasfusionale italiana;
- Programmazione nazionale del sistema plasma e plasmaderivati;
- Definizione del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- *Tracking Health Communication Across Digital Media, Youth and Blood Donation*;
- Sangue Sano in Città Sane.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1/4/1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia. Il Centro ha la propria sede presso l'ISS ed è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 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 CRT o CIR per i trapianti ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle ASL, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24; ii) nella definizione di parametri tecnici e di criteri per l'inserimento dei dati relativi alla persone in lista di attesa di trapianto allo scopo di garantire l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia e all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi; iii) nell'individuazione di criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione di organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze e alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste d'attesa; iv) nella definizione di linee guida rivolte ai CRT o CIR per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale; v) nella verifica dell'applicazione dei criteri e dei parametri così come fissati; vi) nel procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale; vii) nella definizione dei criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto; viii) nell'individuazione del fabbisogno nazionale di trapianti e nello stabilire la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime; ix) nella definizione dei parametri per la verifica della qualità e di risultato delle strutture per i trapianti; x) nella promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore al fine di facilitare lo scambio di organi.

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

ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i trapianti, istituita dall'art. 9 L 91/99, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi. I recenti interventi normativi (DL.vo 191/2007 e 16/2010) in tema di cellule e tessuti hanno conferito al CNT ulteriori funzioni e compiti. Lo stesso, infatti, in collaborazione con le Regioni, è attivo nei programmi di controllo e di sorveglianza degli istituti dei tessuti e delle cellule nonché dei centri di PMA.

Programmazione triennale

Il CNT per il triennio 2012-2014 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 e trapianto, oltre che un maggior grado di informazione tra i cittadini. L'intenzione, per il prossimo triennio nel settore delle attività internazionali, è quello di cercare di razionalizzare tutte le energie dedicate a livello europeo a queste attività di cooperazione, traendo profitto dall'interesse che la CE concentra attualmente sui trapianti di organo, data l'imminente scadenza, ad agosto 2012, per l'implementazione della Direttiva Europea 53/2010 in tutti i Paesi membri dell'UE.

ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI

L'Organismo Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del Consiglio di Amministrazione dell'ISS del 26/5/2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su: Valutazione e certificazione, Attività tecnico-scientifica e Formazione, l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di DM ai sensi della direttiva 93/42/CE. La Certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione del DM in tutti i Paesi dell'UE, essendo l'ISS Organismo notificato dal Governo italiano alla CE.
- Valutazione tecnico-scientifica delle officine cosmetiche e relativi prodotti.
- Valutazione di problematiche connesse a tipologie di prodotti di interesse sanitario, in particolare in settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei, prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo.
- Attività tecnico-scientifiche di supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali integratori alimentari, cosmetici, biocidi, dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario.
- Formazione.

Il Centro è articolato in tre unità operative:

- Organismo notificato per i DM (ON 0373)
- Unità di Valutazione cosmetici (UNIVACO)
- Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e piercing).

Programmazione triennale

L'ONDICO, oltre alla realizzazione dei progetti autorizzati, sarà preposto alla certificazione CE delle aziende produttrici di DM. La certificazione CE autorizza la commercializzazione in tutti i Paesi UE. Inoltre, ci saranno specifici studi di valutazione, a tutela della salute pubblica, per quanto concerne i cosmetici, tatuaggi, piercing e altri prodotti di interesse sanitario.

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20/1/2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali, ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS.

Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Settore Biologico

Il Settore Biologico (SB) 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 DM. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di API e di farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle GMP. Altri compiti istituzionali del Settore comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi formativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Settore Sperimentazione Animale

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

Programmazione triennale

Settore Biologico

Nel triennio 2012-2014 l'obiettivo dell'SB è di svolgere in modo organico e con gli stessi standard di qualità le competenze indicate nel riassuntivo delle singole attività di controllo/valutazione. La programmazione prevede 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, saranno svolte quelle attività descritte e identificate nelle linee d'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 analitico svolte in *compliance* con quanto richiesto dalle norme internazionali UNI/EN/ISO 17025 e in stretta collaborazione con l'AIFA e con il Ministero della Salute. Nella collaborazione con l'AIFA confluisce anche l'attività ispettiva svolta per garantire l'applicazione delle GMP da parte delle Officine di produzione di farmaci, di API e di medicinali per terapie avanzate. 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
È previsto di potenziare l'attività dell'impianto di fermentazione (autorizzato all'impiego di MOGM ex DL.vo n. 206/01) che, collaborando ai progetti dei Dipartimenti dell'ISS e a quelli dei gruppi di ricerca universitari, fornisce materiale biologico e supporto tecnico-scientifico alle attività di caratterizzazione molecolare per studi su funzione e attività delle proteine che necessitano di sviluppare protocolli di crescita in scala pilota.
- Attività di ricerca
Nel corso del triennio 2012-2014 verrà attivata la linea di ricerca, in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'*uptake* dello Zn e i geni per la superossido dismutasi (SOD) nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157: H7". Nel 2012 si prevede di costruire dei cloni recanti un epitopo (Flag) attaccato al C-terminale delle proteine SodC cromosomale e SodC fagiche che permetterà di rilevare la loro espressione in mutanti deleti in *znuA* o in *zinT* attraverso l'uso di anticorpi anti-Flag e di capire come la deprivazione da Zn possa influenzare tali geni nonché se l'origine fagica delle SodC possa riflettersi in un diverso comportamento nell'espressione. Verranno inoltre formati mutanti in grado di esprimere le proteine *ZnuA* o *ZinT* flaggate in assenza del gene *sodC* cromosomale o dei geni profagici. Sarà valutata la resistenza allo stress ossidativo indotta da H₂O₂ nei ceppi mancanti dei geni *znuA* o in *zinT* rispetto al *wild type* in condizioni di carenza di Zn. Anni 2013-2014: Studi preliminari sono stati intrapresi sulla capacità di formare biofilm da parte dei singoli mutanti deleti di *znuA* o di *zinT*, mostrando un maggiore coinvolgimento da parte di *ZnuA*. Tali esperimenti verranno estesi al ceppo mancante di entrambi i geni *znuA* e *zinT* e ai doppi mutanti deleti sia di *sodC* che di *znuA* o di *zinT* ed effettuati sia in condizioni basali che in carenza di Zn o in condizioni di stress ossidativo. Diversi tipi di superfici abiotiche verranno utilizzate a questo scopo. La microscopia

elettronica permetterà di valutare differenze nell'organizzazione strutturale del biofilm nei diversi mutanti. A seconda dei risultati ottenuti, ulteriori studi di infezione su una linea intestinale umana (Caco-2) potranno chiarire le basi molecolari del processo di infezione e sopravvivenza nella cellula ospite.

Settore Sperimentazione Animale

Nel corso del triennio 2012-2014, verrà potenziata l'attività istituzionale dell'SSA anche a seguito del recepimento della Direttiva 63/2010/UE. 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. Tali modifiche, se approvate, determineranno considerevole aumento dell'attività valutativa del Settore e degli esperti ISS. Inoltre, la Direttiva prevede l'istituzione presso tutte le strutture che utilizzano animali di un organismo per il benessere animale. Sempre nell'ambito dell'attività istituzionale, continuerà l'attività di formazione svolta dal Settore sia in proiezione interna che esterna; in particolare l'SSA, con il suo personale, collaborerà con enti di ricerca/ università per sviluppare l'attività di formazione del personale, prevista anche dalla nuova Direttiva 63/2010, implicato nella sperimentazione. Nel campo della ricerca, proseguirà e si potenzierà l'attività tecnica e la collaborazione diretta del personale tecnico nei protocolli sperimentali dei ricercatori ISS nei quali è richiesta un'attività specialistica sugli animali da laboratorio. Inoltre proseguiranno gli studi sull'attività antitumorale della trascrittasi inversa e si dovrebbe concludere il lavoro sulla combinazione degli inibitori e proseguire lo studio sugli esosomi e concludere la mappatura genomica degli eventi di retrotrasposizione nei tumori umani e sul modello murino in collaborazione con la *Johns Hopkins University*.

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20/1/2003 (art. 10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale.

Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti rete di comunicazione geografica (*Wide Area Network*, WAN). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete locale o *Local Area Network*, LAN).

Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i progetti ad esso collegati.

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

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

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni 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.

Programmazione triennale

L'attività programmata per il prossimo triennio 2012-2014 prevede il mantenimento e l'implementazione di tutte le attività in essere alla data attuale.

Nel corso del triennio verrà posta particolare attenzione a numerose attività, di seguito descritte divise per Settore.

Settore Informatico

- Bioinformatica
 - Hardware: consolidamento dell'infrastruttura informatica dell'ISS al fine di rispondere adeguatamente alle esigenze manifestate in relazione alle problematiche legate alla bioinformatica. In particolare, sarà necessario implementare ulteriormente

l'infrastruttura riguardante la conservazione delle informazioni, delle grandi moli di dati prodotte nonché la capacità trasmissiva per consentirne la gestione e la condivisione tra i ricercatori. Tali operazioni riguardano principalmente le attività legate alle attività di sequenziamento DNA nonché all'elaborazione e conservazione di immagini, in particolare di RMN.

- Software: *maintenance* di 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. Particolare attenzione ai prodotti di elaborazione statistica con particolare riferimento all'ambito epidemiologico.
- Sicurezza: nell'ambito della tutela dei dati personali verranno sviluppati algoritmi per l'anonimizzazione dei dati personali e l'utilizzo estensivo 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: continua il processo di gestione delle problematiche legate alle biobanche, in particolare attraverso la definizione di *minimum data set* (MDS) e di *request data set* (RDS) da utilizzare nelle diverse tipologie di biobanche esistenti nonché *tool* informatici di trasferimento massivo dei dati al fine di costruire biobanche virtuali disponibili all'intera comunità scientifica e alla possibilità di cooperazione a livello internazionale.
- Affinamento di "sistemi esperti" per il reperimento delle informazioni in particolare in ambito diagnostico per facilitare le diagnosi, specialmente di patologie poco diffuse. Utilizzo di strumenti di *data warehouse* e di *data mining* in particolare nell'ambito demografico.
- Realizzazione del nuovo sito web dell'ISS: terminata la fase di studio per un nuovo *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. Nel corso del triennio avverrà la migrazione e la nuova struttura consentirà di rispondere in maniera adeguata alle necessità della pubblicazioni di siti web nell'ambito di attività istituzionali e di progetti di ricerca nazionali e internazionali.
- *Voice Over Internet Protocol* (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 nonché il miglioramento delle attività tecnologiche e organizzative volte a ripristinare infrastrutture e dati (*disaster recovery*).

Biblioteca

- Attività istituzionali
 - Catalogazione dei materiali librari;
 - Acquisizione e gestione del materiale documentario monografico;
 - Acquisizione e gestione del materiale documentario periodico;
 - Gestione e aggiornamento del sito web della biblioteca;
 - Informazioni, consultazione e prestito all'utenza interna ed esterna;
 - Servizi all'utenza (fornitura documenti, *reference*, ecc.);

- Condivisione in rete di risorse informative prodotte dalla WHO con aggiornamento del sito web del *WHO/Documentation Centre* italiano e collegamento con altri Centri di Documentazione (WHO/DC);
- Traduzione in italiano e promozione delle pubblicazioni edite dalla WHO.
- Altre attività
 - Corsi ECM per personale SSN;
 - Corsi di informazione per personale interno all'ISS sull'utilizzo di basi dati e strumenti di informazione bibliografica;
 - Partecipazione alle attività di Bibliosan;
 - Attività connesse con la manutenzione e valorizzazione della base dati del libro antico;
 - Partecipazione in qualità di relatori a Convegni e Conferenze internazionali;
 - Partecipazione a progetti europei relativi al settore documentario e informativo;
 - Partecipazione alle attività normative UNI relative al settore bibliotecario;
 - Eventuale organizzazione del Convegno internazionale delle biblioteche biomediche europee (*European Association for Health Information and Libraries*, EAHIL).

Settore Documentazione

- Partenariato *Grundtvig Health literacy and health education fostering participation and improving women's and men's health*, finanziato dalla CE. Il partenariato intende entrare in contatto con le organizzazioni europee che si occupano della formazione degli adulti, le organizzazioni non governative (ONG) e le istituzioni pubbliche con esperienza nel campo dell'alfabetizzazione sanitaria. Nel corso del 2012-2013 saranno realizzati tre seminari, di cui uno presso l'ISS.
- Progetto SIBIL. 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>, il progetto si pone come obiettivo di tradurre le note d'ambito del Tesoro italiano di bioetica in inglese e di proseguire con l'inserimento dei dati italiani all'interno di Ethicsweb www.ethicsweb.eu, sistema europeo integrato di diffusione e ricerca dell'informazione nel campo della bioetica.
- Attività di revisione sistematica della letteratura scientifica in diverse tematiche, finalizzata alla stesura di linee guida per l'SNLG e il CNMR.
- *Medical Subject Headings* (MeSH) Aggiornamento annuale del sito con l'inserimento dei nuovi descrittori e della relativa traduzione. Attività di traduzione dei sinonimi (in totale oltre 120.000) per consentire un migliore recupero dell'informazione, attraverso una pluralità di punti di accesso. Revisione di vaste aree tematiche, come ad esempio l'odontoiatria.

Settore Attività Editoriali

Diffusione e promozione dei risultati della ricerca attraverso:

- Produzione di pubblicazioni scientifiche nelle serie istituzionali, Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Rapporti e Congressi ISTISAN, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, ecc. Per potenziare la diffusione saranno studiate applicazioni in linea con le nuove tecnologie di editoria digitale. Inoltre saranno realizzati poster, spot e video promozionali sulle attività correnti, anche da presentare in mostre organizzate per il grande pubblico.
- Attività bibliografica. Prevede un potenziamento dell'archivio digitale DSpace ISS ai fini di una diffusione più efficace e innovativa della letteratura scientifica prodotta dall'ISS.

- Attività di cooperazione internazionale. Sviluppo di progetti finalizzati alla diffusione di risultati e dati della ricerca attraverso nuovi modelli di pubblicazione ad accesso aperto. L'attività indirizzata a target diversi in collaborazione con istituzioni accademiche e di ricerca in salute pubblica, in particolare in America Latina.
- Attività di valorizzazione del patrimonio storico. Prevede attività di ricerca storica che sfocia nella produzione di monografie nella serie "I Beni storico-scientifici dell'ISS". I temi delle ricerche sono: attività dell'ISS sul tema dell'amianto, l'attività di Marini Bettolo per lo studio del curaro, l'impegno dell'ISS per la ricerca sull'AIDS, attività del Laboratorio di Fisica sulla radioattività. Saranno organizzati due convegni della serie "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità".
- Attività per le scuole. Iniziative di divulgazione indirizzate a docenti e studenti anche attraverso la produzione e sperimentazione di materiali didattici multimediali.

UFFICIO PER LE RELAZIONI ESTERNE

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

Le attività dell'Ufficio saranno sviluppate per il triennio 2012-2014 secondo la visione e le linee d'azione già concretamente delineate e attuate a partire dagli anni 2011-2012: sviluppo e conduzione di attività di formazione in sanità pubblica con i maggiori attori del sistema: Ministero della Salute, Regione, strutture sanitarie locali, Università e Società scientifiche. Anche in vista di eventuale futuro riordino dell'ente, queste attività mirano a consolidare la funzione formativa e tecnico-scientifica dell'ISS all'interno del sistema salute italiano, valorizzandone al massimo le competenze in esso presenti e raccordandole opportunamente sia con le entità sanitarie nazionali, regionali e locali che con organizzazioni ed enti di altri Paesi e internazionali.

Le fondamentali direttrici di sviluppo che si prefigurano per il prossimo triennio sono quindi le seguenti:

- **Formazione: sviluppo di percorsi formativi a carattere nazionale e per l'alta dirigenza**
In questa area si collocano principalmente il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione" e la convenzione di formazione su tematiche complesse di sanità pubblica siglata di recente con il Ministero della Salute.
In particolare il primo progetto sarà utile a riformare il piano formativo annuale dell'ISS in risposta al fabbisogno esposto dai sistemi sanitari regionali.
Il progetto di alta formazione apre invece un nuovo settore di attività dell'ISS che potrebbe caratterizzare una sua potenziale preminente caratteristica futura collocata all'interno di una ipotesi di riordino dell'ente.
Continuerà la sperimentazione con tecnologie FAD e l'applicazione del metodo didattico PBL, anche nella sua modalità di *One Day-One Problem PBL* (ODOP PBL) sviluppata dall'URE negli ultimi dieci anni e recentemente pubblicata a livello internazionale.
Continueranno le attività di organizzazione dei corsi ISS nel rispetto delle procedure ECM e del Sistema di Gestione della Qualità entrambe gestite dall'URE.
- **Attività convegnistica**
Il sistema di monitoraggio e gestione della qualità, secondo le procedure a norma ISO 9001:2008 utilizzate per la certificazione degli eventi formativi, continuerà, come nel precedente triennio, ad essere applicato ai convegni dell'ISS. Dal punto di vista strutturale, verrà mantenuta e aggiornata la dotazione degli spazi dedicati a tali attività con priorità di intervento nell'Aula Magna.

Nel 2012 verrà utilizzato il sistema di registrazione elettronica della presenze acquisito dall'URE a fine 2011 e già sperimentato con successo in un convegno.

- **Attività internazionali**
Continuerà e verrà potenziato l'intervento dell'ISS nelle aree di maggiore interesse politico, tecnico e scientifico per l'Italia nei Paesi industrializzati, emergenti e in via di sviluppo.

- 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 del Ministero della Salute, MAE, UE, WHO. Verranno sviluppati progetti di trasferimento tecnologico relativi alle attività di sviluppo delle risorse umane nel campo della sanità pubblica, sia sul versante nazionale che sul versante internazionale.

UNITÀ DI BIOETICA

L'Unità di Bioetica, istituita presso la Presidenza, svolge attività istituzionale e di consulenza, di ricerca e didattica.

L'attività istituzionale e di consulenza è rivolta sia verso l'interno dell'Istituto, sia verso l'esterno. L'attività verso l'interno è a servizio del Presidente, dei Dipartimenti e dei Centri nazionali. Inoltre, all'interno dell'Istituto, l'Unità di Bioetica partecipa al Comitato Etico e ad altre commissioni, quali, ad esempio: il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia e il *Working Group* sugli aspetti etici e regolatori del Nodo italiano di “*BBMRI: Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*”.

L'attività verso l'esterno è attuata prevalentemente attraverso incarichi presso commissioni e comitati. Tra questi vi sono, ad esempio: il Gruppo Misto CNB-CNBBSV (Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita) della Presidenza del Consiglio dei Ministri; il CSS; il Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue cordonale nel caso di particolari patologie; la Consulta Nazionale Trapianti; la Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto Incrociato di Rene. L'Unità di Bioetica partecipa anche a commissioni e comitati internazionali, come, ad esempio, il *Working Group on Ethical Issues* di *Alzheimer Europe*. Si avvalgono poi della consulenza dell'Unità di Bioetica, per esigenze specifiche, istituzioni quali: il Consiglio Superiore della Magistratura, il CSS, la Corte di Cassazione, il Garante per la Protezione dei Dati Personali. L'Unità di Bioetica partecipa anche ai Comitati Etici di alcune istituzioni nazionali e di alcuni IRCCS. Sarà inoltre stipulata una convenzione tra l'Unità di Bioetica e l'Associazione Italiana di Bioetica Chirurgica, in base alla quale la prima fornirà consulenza alla seconda.

Un incarico particolarmente rilevante è iniziato nel 2011 con la nomina a membro per la Pontificia Accademia per la Vita.

Tra le attività di ricerca vi sono:

- La responsabilità di *Ethics Advisor*, per incarico dall'*European Research Council*, del progetto “*The impact of DEMographic Changes on Infectious DisEases transmission and control in middle/low income countries, DECIDE*”, coordinato dall'Università Bocconi – Dondena Centre).
- 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”.
- La partecipazione al progetto “Implementazione di una rete nazionale di biobanche regionali per la conservazione protratta del materiale residuo dello screening neonatale”, coordinato dal Dipartimento di BCN dell'ISS.
- La partecipazione a progetto “*RD-Connect*”, in collaborazione con il CNMR dell'ISS.
- La partecipazione al progetto “*Bioethical issues in the use of the new criteria for prodromal Alzheimer disease: disclosure of the diagnosis, clinical trials, social impact*”, coordinato dall'IRCCS Fatebenefratelli di Brescia.
- La partecipazione al progetto “*EuEvidence: European Virtualized Infrastructure of Distributed ENvironments for Clustering E-science for medicine*”, coordinato dal consorzio GARR (Gruppo per l'Armonizzazione delle Reti della Ricerca), la Rete italiana delle Università e della Ricerca.

L'Unità di Bioetica è inoltre coinvolta, per gli aspetti di etica, nella preparazione e nella conduzione di progetti di ricerca realizzati dai Dipartimenti e dai Centri nazionali che compongono l'Istituto.

Dalle attività istituzionali e di ricerca scaturirà anche la pubblicazione di lavori scientifici. Nel triennio precedente il responsabile dell'Unità di Bioetica ha pubblicato oltre 100 lavori scientifici, di cui oltre la metà in riviste internazionali che hanno contribuito in modo rilevante all'*impact factor* cumulativo dell'ISS.

Proseguiranno gli incarichi di: membro dell'*Editorial Board* di "*Journal of Clinical Research & Bioethics*"; membro dell'*Advisory Board* di "*Clinical Trial Magnifier*" (*Clinical Trials Centre, University of Hong Kong*); responsabile della rubrica "Etica della biologia" di "Biologi Italiani" (Ordine Nazionale dei Biologi).

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

L'attività didattica è realizzata mediante: direzione scientifica di corsi nell'ambito delle attività formative dell'ISS, docenza in 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.

RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DELL'ISS NEL TRIENNIO 2009-2011

Le Figure 6-13 rappresentano in sintesi le attività dell'ISS nel triennio 2009-2011.

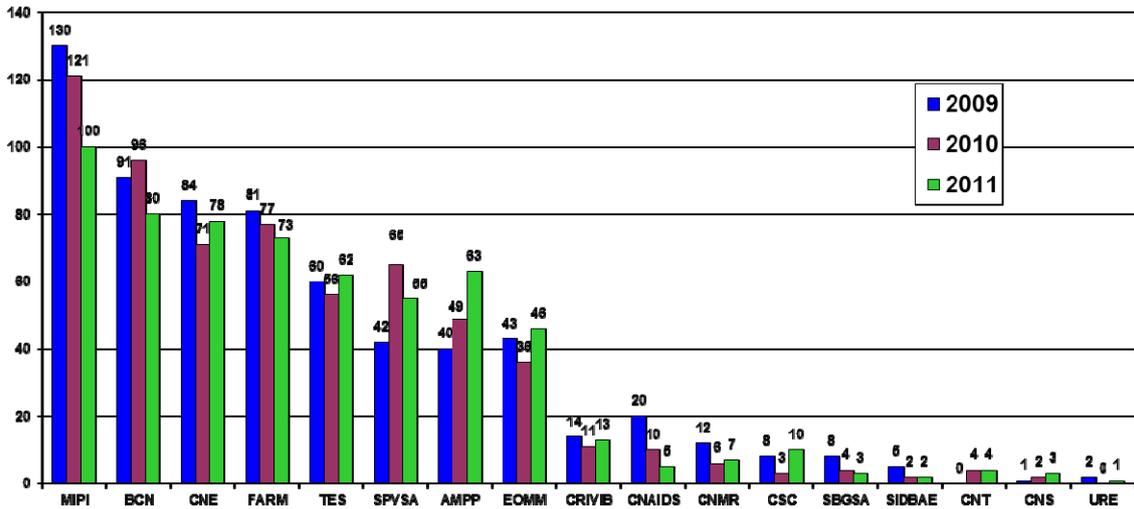


Figura 6. Pubblicazioni indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

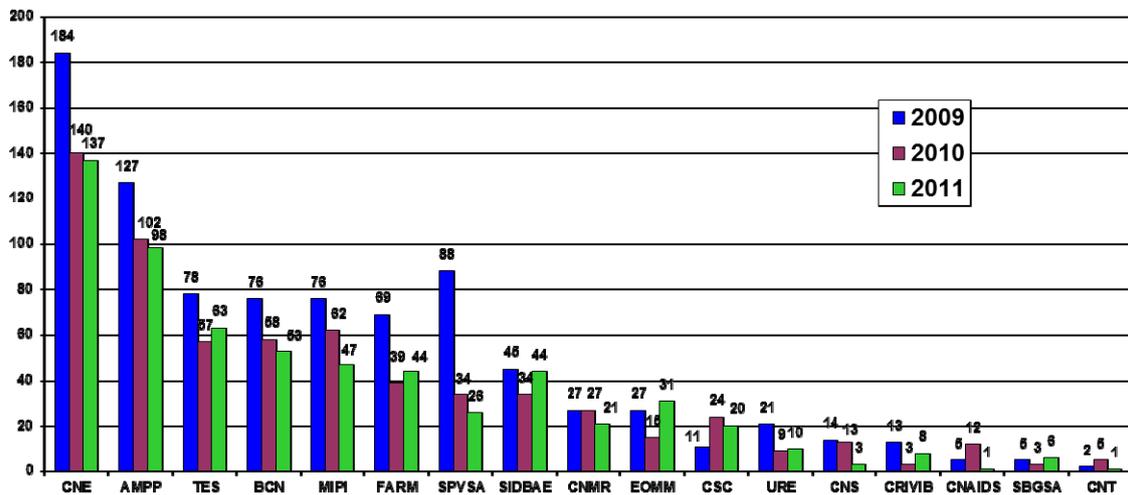


Figura 7. Pubblicazioni non indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

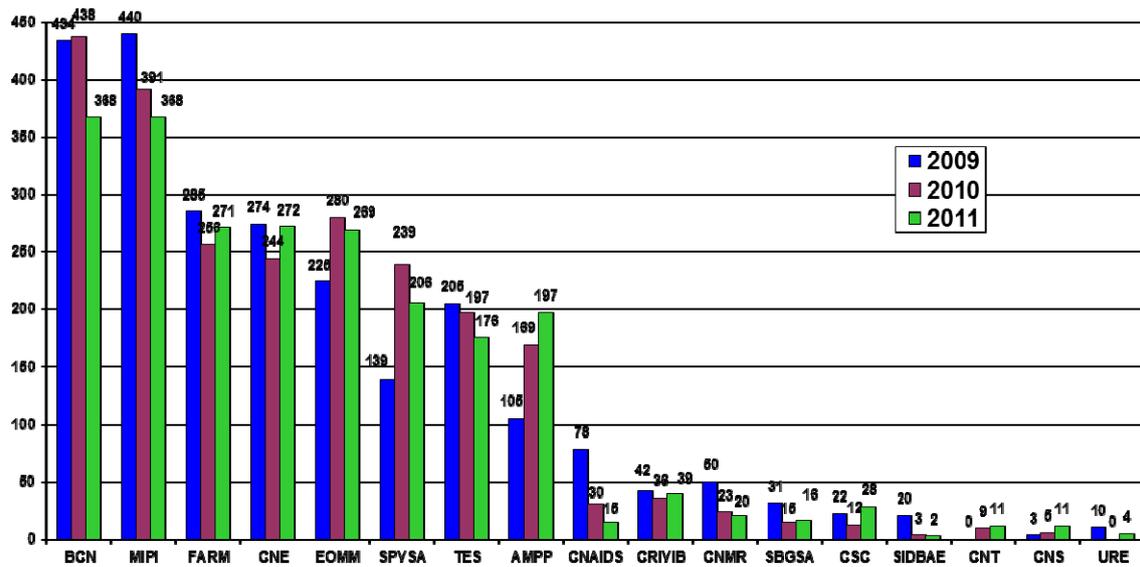


Figura 8. Impact factor diviso per Dipartimenti, Centri e Servizi

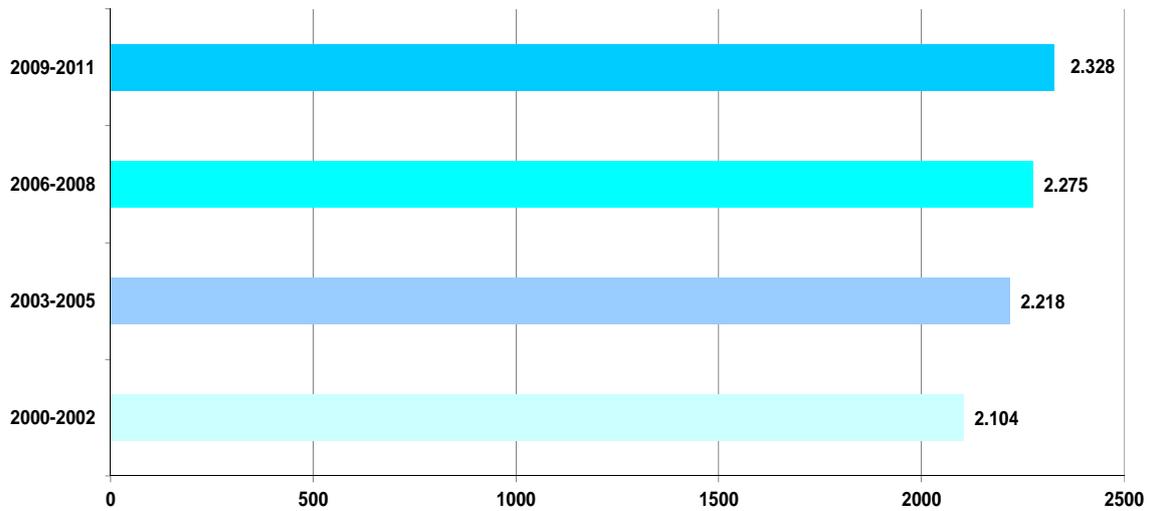


Figura 9. Media triennale dell'impact factor delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2011

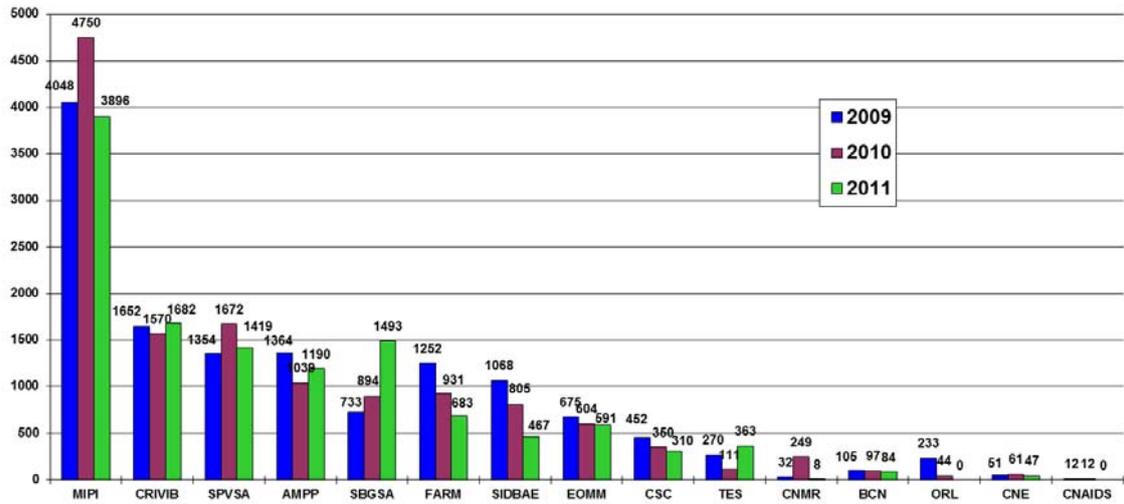


Figura 10. Controlli e valutazioni effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

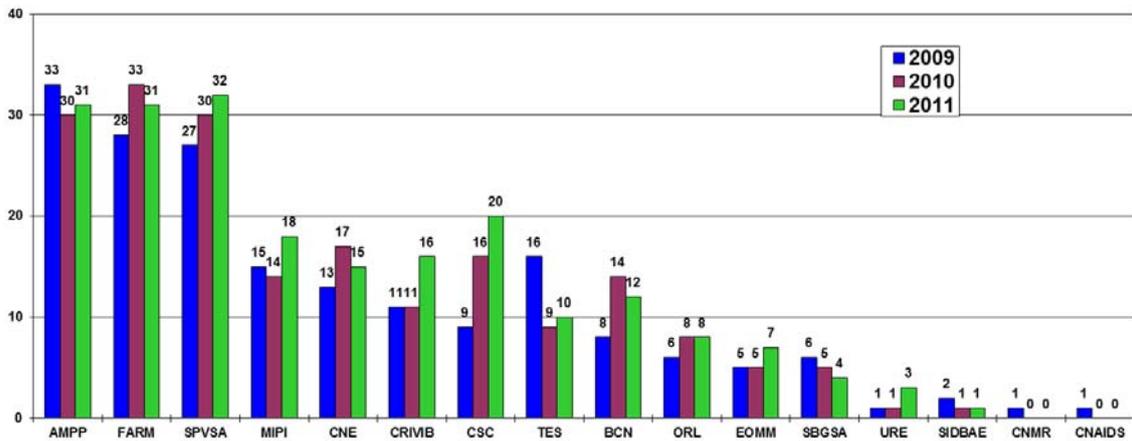


Figura 11. Esperti dell'ISS per commissioni, gruppi di studio, sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

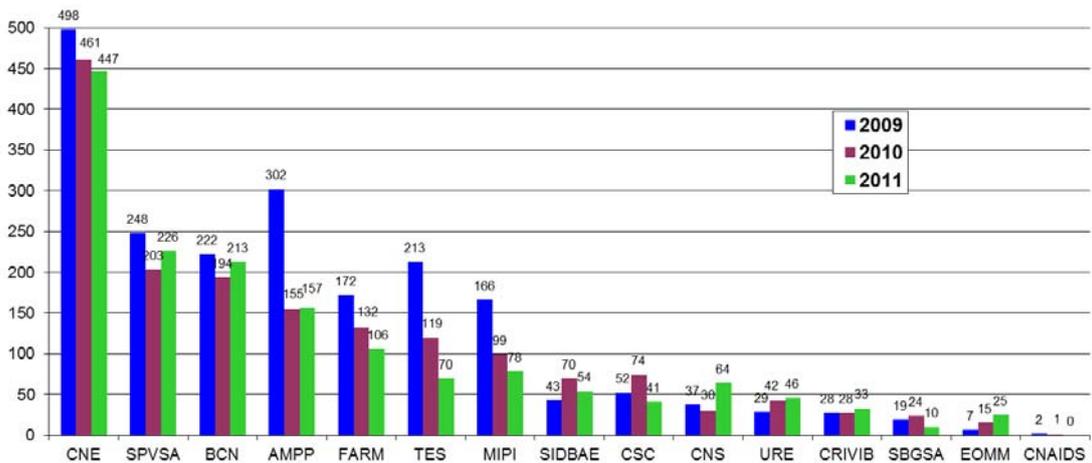


Figura 12. Corsi cui hanno partecipato ricercatori dell'ISS in qualità di docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

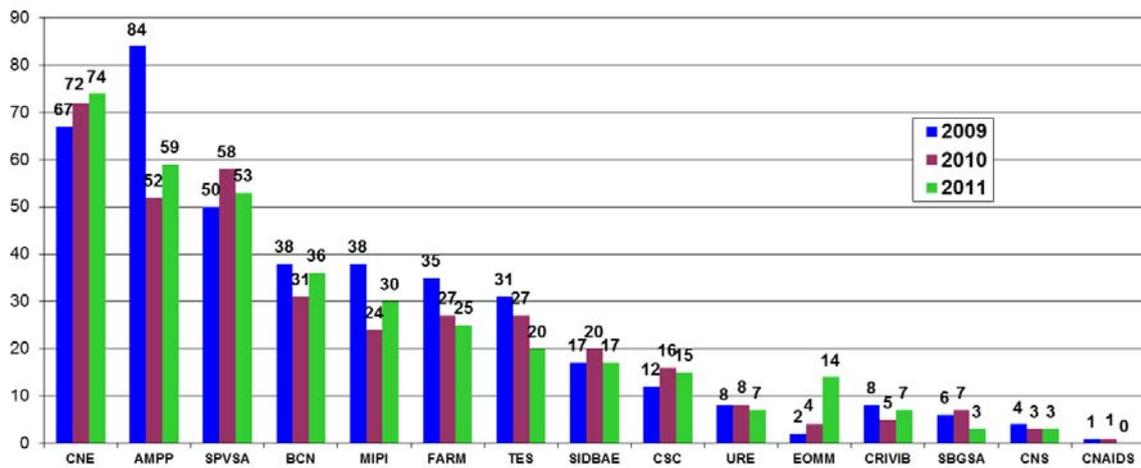


Figura 13. Ricercatori dell'ISS come docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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 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.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 verrà rinnovata e rafforzata la collaborazione scientifica prevista nell'ambito dell'accordo Italia (ISS) - USA (NIH).

In particolare, si intende stabilire una collaborazione fra l'ISS (CNMR) e il *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS)-NIH. NCATS (<http://ncats.nih.gov>), di recentissima istituzione, intende catalizzare molte risorse, sia in termini di nuove metodologie e tecnologie, sia in termini di progettualità per accelerare lo sviluppo e la validazione di nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie. Questo Accordo permetterà di effettuare progetti innovativi di ricerca congiunti (incentrati principalmente sulla ricerca traslazionale), *clinical trial*, scambi di protocolli e linee guida, mobilità fra i due Paesi di ricercatori e personale tecnico, organizzazione di Conferenze internazionali congiunte, organizzate alternativamente all'ISS e all'NIH.

Mediante questo Accordo, il CNMR-ISS, unitamente all'NCATS, contribuirà a dare un maggiore impulso e sviluppo alla ricerca sulle malattie rare.

Infine, verranno realizzate ulteriori attività di formazione e convegni in collaborazione con l'*International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs* (ICORD: www.icord.se).

Oncologia

Questo studio riguarda la proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie.

Lo studio del proteoma e delle caratteristiche quantitative/funzionali delle proteine in pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense della *George Mason University* (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: creazione di una Rete nazionale di Centri oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18

centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo in Italia (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una copiosa produzione scientifica, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di ben 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e, grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, all'avvio di quattro studi clinici.

Programmazione triennale

Nel prossimo triennio si prevede di procedere a diverse attività:

- Completamento raccolta sieri
Si concluderà la raccolta di sieri per raggiungere il target previsto da parte dei diversi Centri partecipanti, intensificando la raccolta dei tipi tumorali che, in base ai primi risultati ottenuti dallo studio pilota applicando la metodica delle nanoparticelle, si sono dimostrati più interessanti. Saranno curati naturalmente il mantenimento della Biobanca presso l'Ospedale Maggiore di Milano e del database clinico presso l'ISS da parte del Coordinamento, con relativa informatizzazione dei dati clinici/anamnestici.
- Validazione di nuovi marcatori diagnostici e prognostici
Gli studi di Sieroproteomica effettuati nell'ambito del progetto pilota con le nanoparticelle hanno evidenziato la presenza di alcuni biomarcatori espressi in modo differente nel siero di soggetti affetti da tumore rispetto ai controlli. Nel corso del triennio 2012-2014 si procederà alla validazione, su nuovi set di sieri di pazienti, dei biomarcatori candidati identificati: tumore prostatico (101 biomarcatori da validare), tumore del polmone (48 biomarcatori da validare), tumore della mammella (64 biomarcatori da validare), tumore del colon (82 biomarcatori da validare), melanoma cutaneo (37 biomarcatori da validare), tumore dell'ovaio (40 biomarcatori da validare) e sarcomi (66 biomarcatori da validare). Se validati, questi marcatori potranno essere proposti come nuovi strumenti tumore-specifici per la diagnosi precoce in successivi studi clinici.
- Validazione della nanotecnologia e del *work-flow* per l'identificazione dei biomarcatori
Nel corso del triennio 2012-2014 si procederà alla validazione della strategia tecnologica sviluppata presso i laboratori della *George Mason University* basata sull'impiego di nanoparticelle in grado di "catturare" piccoli peptidi dalle caratteristiche desiderate in liquidi biologici, già testata sul siero, su altri tipi di campioni biologici (es. plasma, urine, vitreo, liquor). Le tecnologie e i biomarcatori identificati, una volta validati, potranno essere proposti come nuovi strumenti di diagnosi in studi clinici o potranno trovare applicazione in altri campi della medicina (es. medicina dello sport).
- Supporto alla ricerca oncologica
Nel corso del triennio 2012-2014 sarà curato il mantenimento delle piattaforme tecnologiche create in Italia, mediante contratti di manutenzione delle apparecchiature a

disposizione e messa a punto di nuovi strumenti (protocolli di ricerca e algoritmi applicativi) di supporto ai Centri oncologici nazionali. Tali Piattaforme forniranno supporto tecnologico sia alla ricerca sia all'attività formativa rivolta a giovani laureati italiani attuata mediante organizzazione di seminari, workshop e corsi teorico-pratici.

- Validazione di bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci innovativi

I risultati sulle vie di trasduzione del segnale differenzialmente attivate nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti sani e nelle cellule staminali tumorali rispetto a quelle differenziate, ottenuti dai primi studi di fosfoproteomica, saranno confermati e validati su un maggior numero di campioni e pezzi biotici e nelle diverse sottopopolazioni cellulari. La conferma dell'effettivo coinvolgimento di questi *pathway* rappresenta la strada per l'individuazione di nuovi farmaci "intelligenti" di possibile applicazione nella terapia dei tumori. Uno degli aspetti più rilevanti di questi studi è la prospettiva di personalizzare i trattamenti antineoplastici, grazie alla possibilità di identificare, sulla base delle caratteristiche peculiari di ogni tumore, i farmaci più efficaci per ogni singolo paziente.

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 terminato 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 corecettori per HIV. L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T helper. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli, *et al. Vaccine*. 2011;29:2918-32). Sulla base di questi risultati promettenti è iniziato un *trial* clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env.

Programmazione triennale

Come già accennato, il programma è terminato ed è stata finalizzata una bozza per un nuovo accordo fra ISS e Novartis che prevede la prosecuzione degli studi oggetto del precedente accordo il cui scopo ultimo è l'ottenimento di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. In particolare, nel prossimo triennio sono previsti studi *in vitro* volti ad elucidare l'interazione e il legame della proteina Tat con l'Env della Novartis allo scopo di ottimizzare il disegno, la preparazione e la conduzione di *trial* clinici preventivi e terapeutici di fase I basati sull'immunizzazione con Tat ed Env in combinazione. A questo riguardo sono previsti anche nuovi esperimenti di tossicità e immunogenicità *in vivo* (topo, coniglio e/o ratto), utilizzando lo stesso schema di immunizzazione che verrà utilizzato nei *trial* clinici, da eseguirsi in ambiente certificato GLP, come richiesto dalle attuali norme italiane ed europee.

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

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.

Programmazione 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

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Il CSC nell'ambito delle attività riguardanti le sostanze, le miscele, gli articoli e i preparati pericolosi ha implementato, con il supporto del SIDBAE, un sistema di archivi informatizzati che viene continuamente aggiornato sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni scientifiche disponibili. Gli archivi informatizzati possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella

produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del DL.vo n. 65 del 14/3/2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art. 15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, al fine di fornire alle strutture competenti le informazioni utili all'adozione di misure preventive o curative anche in caso di emergenza. L'ISS è pertanto l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico. L'archivio, inoltre, riceve dichiarazioni inerenti i detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è uno strumento utile a supportare gli enti competenti nei casi di emergenza e a rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali ed è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS ha il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'INSC, corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente, nei prodotti e negli articoli vari. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche contiene informazioni relative alle sostanze presenti sul mercato dell'UE. Circa 8.000 sostanze, tra le 100.000 presenti sul mercato. Per ogni voce la banca dati fornisce il nome, numeri *Chemical Abstracts Service* (CAS) e CE, classificazione, etichettatura, limiti di concentrazione specifici e i riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, lo IARC, l'*US Environmental Protection Agency*, la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni, corredate da riferimenti bibliografici, pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

La Banca Dati Bonifiche (BDB) è predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di AMPP. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterranee, incluse nel DL.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite nel citato decreto ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'ISS un parere in merito ad una proposta di concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati in essa contenuti sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica.

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS), realizzata in collaborazione con il CRIVIB contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non ha la finalità di proporre classificazioni ma di fornire in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'UE (nell'ambito del Regolamento CLP n.1272/2008), sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. *American Conference of Industrial Hygienists – ACGIH* e *Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG*) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni sia governative (lo statunitense *National Toxicology Program – NTP*) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers – ETAD*, *Holding Energia Risorse Ambiente – HERA*).

Programmazione triennale

Le Banche Dati prodotte dai diversi Reparti del CSC saranno implementate e aggiornate in base alle recenti disposizioni legislative in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio nella pagina web del CSC. La Banca Dati sulla classificazione delle sostanze sarà implementata e aggiornata con l'inserimento delle sostanze incluse negli adeguamenti al progresso tecnico del Regolamento Reg. 1272/2008 (Regolamento CLP). Si procederà con il sistematico aggiornamento delle BDC, sugli agenti sensibilizzanti, sulle bonifiche e dell'INSC in considerazione del Reg. 1272/2008, della pubblicazione di nuove monografie IARC (quattro nuove monografie pubblicate nel periodo fine 2010-2011, che hanno aggiornato oltre 100 sostanze), del 12° *Report on Carcinogens* del 2011 che ha aggiornato 240 profili di agenti chimici e degli aggiornamenti dello statunitense ACGIH e della tedesca DFG.

Proseguirà inoltre l'aggiornamento della Banca sulle Restrizioni attualmente inclusa nella BDC nelle sezione relativa alle normative, in considerazione della pubblicazione di nuove valutazioni/classificazioni da parte dell'Agenzia ECHA e nell'ambito delle Dir. 91/414 (p.a. fitosanitari) e 98/8 (p.a. biocidi).

Sarà garantito il mantenimento dell'helpdesk-CLP istituito nel 2011 allo scopo di supportare le piccole e medie imprese nella delicata fase di passaggio dal vecchio al nuovo sistema di classificazione e in particolare sarà implementato il database per archiviare le richieste e le relative risposte al fine di identificare gli argomenti e garantire l'armonizzazione delle valutazioni e pareri.

L'Archivio preparati pericolosi continuerà le proprie attività migliorando le performance informatiche e proseguirà l'attività di monitoraggio sulla conformità dei dati con le relative comunicazioni alle imprese interessate e l'attività di supporto alle imprese nella attività di notifica sia dei preparati pericolosi sia dei detergenti. Nell'ambito della comunicazione dei rischi si prevede di implementare l'Archivio con una sezione da dedicare al pubblico e la possibilità di link automatici con le principali banche dati in materia di classificazione. Per la prevenzione e la corretta gestione dei prodotti detergenti è prevista la divulgazione di note tecniche informative da destinarsi ai consumatori e alle autorità competenti.

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 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, Consiglio Nazionale delle Ricerche – 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).

Programmazione triennale

Saranno svolte le seguenti attività:

- Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati
 - Sviluppo di procedure per l'espansione su larga scala di cellule *Natural Killer* (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 Myelogenous Leukemia*, AML) o leucemia linfoblastica acuta (*Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) in studi sperimentali. Tali studi saranno condotti in collaborazione con l'Università di Roma Sapienza.

- Preparazione di cellule CD34+ da donatori per l'espletamento di trapianti aploidentici, procedura terapeutica attualmente disponibile solo presso l'Ospedale Bambin 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 interferone (IFN)-cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) dopo trattamento chemioterapico in pazienti oncologici. Il razionale 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 GIO, coordinerà la gestione complessiva di altri programmi nel contesto del progetto "ISS per ACC" (art. 3 DM 21/7/2006), con particolare riferimento ai programmi 2 ("reti inter-istituzionali"), 3 (ricerca traslazionale e *trial* clinici di fase I) e programma 4 (progetti internazionali con particolare riferimento a quelli europei).
- Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee
 - EATRIS, leadership del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*.
 - ECRIN, 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 l'AIFA che, agendo in sinergia, assicurano 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 5 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 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 dall'armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari Paesi, e per questo motivo, come già detto nella relazione dello scorso triennio, 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 stata ovviamente coinvolta a suo tempo l'AIFA e una parte dell'Istituto, sia come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche come struttura che fornisce personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e AIFA era 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 formare gli ispettori 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, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di materie 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. Il triennio 2009-2011 è stato oggetto di una copertura parziale da parte della convenzione, che di fatto è divenuta completamente operativa a marzo del 2011 con validità triennale, e con indicate tutte le attività svolte non solo a livello ispettivo ma anche a livello di analisi dei dossier, sia afferenti a procedure nazionali che europee, analisi di campioni nell'ambito della sorveglianza sul mercato dei medicinali, e analisi di campioni di medicinali difettosi o oggetto di reclami. Tale attività ha comportato e comporterà un notevole impegno da parte di tutto il personale del CRIVIB.

Programmazione triennale

Nell'ambito del periodo 2012-2014 il programma relativo al progetto speciale prevede di nuovo 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 sia mediante l'inserimento di alcuni nuovi elementi inclusi di recente che mediante la ridefinizione di quanti già in possesso di adeguata esperienza. 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. 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 quanto concerne la restante attività del CRIVIB, tale attività è ora associata formalmente all'accordo con l'AIFA. 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. In tal senso la convenzione di fatto stabilisce le attività che in questo settore saranno svolte nel triennio dal CRIVIB. Inoltre, tale accordo include anche tutte le attività analitiche del Centro diverse da quelle di *batch release*, relative alla sorveglianza post marketing, all'analisi dei medicinali difettosi e ad ogni altra necessità analitica possa presentarsi. Tale attività 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. Come già detto, da sottolineare che una delle caratteristiche presenti nell'accordo è che l'attività analitica sia condotta nel rispetto delle norme ISO 17025.

Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN*)

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea ECRIN è una rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica, coordinata dall'ISS, e rappresenta l'unità nazionale del network europeo dedicato alla promozione degli studi clinici multinazionali.

L'infrastruttura ECRIN è nata come progetto di ricerca europeo finanziato nel programma quadro 6 e 7 e si propone di sostenere progetti di ricerca clinica multinazionale di natura accademica, fornendo attività di informazione, consulenza e servizi, specificatamente dedicati alla conduzione di trial clinici multinazionali.

ECRIN si propone, quindi, come un sistema di facilitazione della ricerca clinica in Europa, in grado di coprire ogni area della sperimentazione clinica (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare i requisiti di qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici complessi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in una fase di servizi e consulenza al progetto prima della sottomissione al comitato scientifico di ECRIN, fornendo le informazioni necessarie su documentazione e requisiti. Se il Comitato Scientifico esprime parere positivo sulla adeguatezza scientifica del progetto stesso, il progetto viene supportato da ECRIN attraverso la fornitura di servizi, come adattamento del protocollo clinico multinazionale ai contesti nazionali, in termini regolatori ed etici; individuazione di centri clinici per il reclutamento dei pazienti; elaborazione e stipula dei contratti di assicurazione; sottomissione del protocollo clinico e interazioni con le autorità competenti e comitati etici. Sono inoltre forniti

servizi di monitoraggio dei *trial*, di comunicazione degli eventi avversi, di data management e di formazione del personale.

Il supporto di ECRIN agli studi multinazionali si basa sulla interazione dei 14 Paesi europei partecipanti (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) attraverso le reti nazionali di centri clinici (nodi) o le istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) dagli *European Correspondent*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali.

I nodi nazionali sono una rete formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres*, CRC) o Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units*, CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di *European Research Infrastructures Consortium* (ERIC), struttura europea legalmente riconosciuta, che assicurerà la sostenibilità dell'infrastruttura da parte degli Stati membri firmatari l'accordo.

La partecipazione italiana ad ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica italiana no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è infatti fondamentale per il progresso scientifico del nostro Paese, per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative presenti in tale campo. Gli studi multinazionali, in particolare, si confrontano con i problemi legati alla necessità di estendere gli studi ad un numero adeguato di soggetti che implica l'esigenza di collaborazioni di elevato contenuto scientifico e, spesso, multinazionali, il che implica le problematiche legate alla eterogeneità nella regolamentazione tra i diversi Stati. Altro aspetto rilevante è costituito dalla scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente, da cui l'esigenza di partecipare a bandi di natura europea, aspetto favorito dall'utilizzo di una infrastruttura finanziata da un consorzio europeo.

In conclusione, la possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive sia per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), che per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Programmazione triennale

Nel prossimo triennio si procederà alla strutturazione del nodo italiano attraverso diverse fasi. Inizialmente si procederà all'individuazione dei CRC e delle CTU italiane, attraverso i dati presenti nel database dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) dell'AIFA, che raccoglie le sperimentazioni cliniche farmacologiche. I responsabili degli studi clinici così individuati verranno quindi contattati e verrà sottoposto loro un questionario, elaborato da ECRIN, per conoscere le attività svolte presso il centro, l'interesse dello sperimentatore per le attività di ECRIN e ottenere una mappa delle strutture partecipanti al nodo. Il questionario sarà disponibile sul sito web del nodo nazionale di ECRIN (www.ecrin.it) mediante accesso con credenziali.

La seconda fase corrisponderà alla costituzione del Consorzio, coordinato dall'ISS, che ha lo scopo di fornire figura giuridica al nodo nazionale.

La terza fase coinciderà con la fase operativa, in cui il nodo partecipa a progetti europei di *trial* clinici multinazionali che prevedono il supporto di ECRIN.

Inoltre, nel prossimo triennio l'ISS parteciperà, come unità operativa, al progetto FP7 ECRIN-IA (*ECRIN Integrating Activity*; gennaio 2012-2015). Il progetto è volto alla estensione delle attività di supporto dell'infrastruttura ECRIN alla sperimentazione clinica nelle aree della nutrizione, dei DM e delle malattie rare. In particolare l'ISS è coinvolto nel WP7 (*Transnational Access*) e, a tal fine, supporterà i servizi per la realizzazione di sei *trial* clinici selezionati dal comitato scientifico di ECRIN.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

Ruolo dell'ISS nella sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. È quindi evidente come questa attività richieda delle competenze specifiche di tossicologia, mutagenesi, farmacologia previsionale, farmacocinetica, sicurezza virale e qualità. Tali competenze sono ben rappresentate nell'ISS, tanto che i DL.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'autorità competente per l'autorizzazione di tutte le 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 piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre Nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*.

Per questa ragione, negli ultimi anni l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, industria, accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali il potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, la riorganizzazione del processo di valutazione, l'aggiornamento della lista degli esperti, l'introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

L'attuazione delle iniziative sopra descritte ha 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 dalla segreteria, dagli esperti ISS e 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.

Reclutamento e formazione degli esperti

La valutazione dei dati di qualità e dei risultati degli studi preclinici richiede delle competenze altamente specialistiche. Questo è ancor più vero oggi, in quanto il contributo crescente delle "nuove" terapie (terapia genica, terapia cellulare, ecc.) richiede la disponibilità

di esperti con formazione sempre più specifica. Sebbene tali competenze siano ben rappresentate presso l'ISS, è stato avviato un programma sistematico di formazione e aggiornamento degli esperti per garantire il mantenimento di uno standard qualitativo qualificato ed omogeneo.

Attività di supporto e informazione

- Programma di audizioni *pre-submission*
- Poiché le nuove normative hanno avuto un forte impatto regolatorio sulle sperimentazioni di fase I non commerciali condotte in IRCSS, ospedali, Centri di Medicina nucleare ecc., negli ultimi tempi le richieste di chiarimenti da parte di ricercatori di questi siti sono andate aumentando in maniera esponenziale. Grazie al clima di collaborazione che si è creato e consolidato negli ultimi tempi, inoltre, anche il numero di audizioni richieste da sponsor industriali è andato crescendo.
- Potenziamento e aggiornamento del sito.
- Il sito web (<http://www.iss.it/scf1/>) è stato arricchito con informazioni tecnico-scientifiche, linee-guida, atti normativi, facsimile delle richieste, ecc.

Programmazione triennale

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, si proseguirà con il programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica che via via saranno identificati. Nel corso del 2012 si prevede di riorganizzare l'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica in maniera più funzionale.

È inoltre in programma l'aggiornamento della lista degli esperti dell'ISS. Si svolgeranno anche ulteriori corsi di formazione che, a differenza del corso svoltosi nel 2010 (Corso formativo per la valutazione degli aspetti di Qualità, Non clinica e Protocollo clinico ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I), saranno organizzati separatamente per le diverse parti del dossier di autorizzazione.

Infine, la Commissione continuerà le consultazioni con le parti interessate al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (potenziamento del programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere sempre più efficiente l'attività istruttoria senza ridurre il valore scientifico.

Banca di campioni biologici

Tradizionalmente l'epidemiologia e la sanità pubblica hanno rivolto la loro attenzione ai determinanti ambientali e/o comportamentali delle patologie, con difficoltà a contemplare, nella gamma delle variabili esplicative, fattori di rischio "non modificabili" quali ad esempio i marcatori genetici.

In anni recenti, i progressi nel campo della genomica, che hanno riguardato non solo le tecniche di laboratorio per l'analisi delle strutture molecolari di migliaia di campioni ma anche i metodi statistici, hanno creato le condizioni per incorporare le informazioni genetiche nel classico *framework* degli studi epidemiologici.

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cosiddette “complesse” necessita di campioni biologici, di dati clinici e di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a considerevole numero di soggetti partecipanti. Per quanto concerne gli aspetti di sanità pubblica, la disponibilità di campioni biologici su cui si possano analizzare biomarcatori di suscettibilità, biomarcatori di esposizione ed endofenotipi di malattia riveste una importanza cruciale per la definizione dei profili di rischio individuali e per la individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio.

Dato il numero elevatissimo di variabili considerate (demografiche, cliniche, biologiche), sia la ricerca che la sorveglianza devono arruolare un numero elevato di soggetti per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di gruppi di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente), sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica ed eziopatogenetica necessaria per la messa a punto di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell’ambito del progetto Cuore avevano portato a collezionare siero di campioni di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto Studio europeo su dieta e salute (EPIC) che all’inizio degli anni novanta ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato numerose e importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stato quindi creato all’interno del CNESPS dell’ISS nel 2008 una banca per la raccolta e crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è composta da quattro contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura raggiunta -196°C) e due contengono campioni in vapori di azoto liquido (temperatura raggiunta di -132°C). Sono disponibili sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a -80°C sono inoltre contenuti i campioni di urine per lunga conservazione. Nei tre freezer a -30°C sono contenuti campioni di urine per le determinazioni da effettuare in tempi brevi, i campioni di DNA estratti nell’ambito dello studio caso-controllo annidato nella coorte longitudinale del Progetto CUORE, campioni di siero di studi di popolazione generale.

I freezer a -80°C sono collegati con l’azoto liquido in modo che, qualora si verificasse una interruzione della corrente elettrica, oltre all’attivazione del gruppo elettrogeno, la temperatura all’interno dei freezer possa essere mantenuta tramite i vapori di azoto.

Il parcellizzare i diversi materiali biologici in più aliquote di minimo volume in paillette permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone lo spreco al momento dello scongelamento. La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multipotenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione e iniezione, capaci di immettere in ogni paillette di 0.5 ml il materiale biologico e di chiudere le paillette a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l’esterno; le paillette sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del campione biologico conservato. Sono raggruppate in *visotube* di differenti colori; i *visotube* sono 12, contenuti in bicchieri (*globelet*), i quali sono stipati all’interno di *canister*. Il materiale così suddiviso viene conservato in contenitori di azoto liquido.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

Al momento attuale afferiscono alla banca biologica del CNESPS i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali:

- il Progetto CUORE, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2011 il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana e ricercare nuovi fattori di rischio; si tratta di campioni biologici appartenenti a 30.000 individui.
- il Progetto IPREA, e il Progetto DEMENZE il cui obiettivo è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l'associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- il Registro Nazionale Gemelli, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.000 gemelli.
- il Progetto ESEN, il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3500 individui.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia il liquido biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con acido etilendiamminotetraacetico – EDTA, urina, saliva) nel rispetto della privacy. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard, impiegate in diversi studi internazionali. La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

Il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna; una persona del Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari quotidianamente controlla il livello dell'azoto nei contenitori e la temperatura dei freezer.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *hub* italiano delle biobanche di popolazione, progetto del CCM del Ministero della Salute, è inserito nel catalogo delle biobanche di popolazione *Public Population Project in Genomics* (P3G) e fa parte del BBMRI.

Programmazione triennale

Proseguirà la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici delle persone di età compresa fra 35 e 79 anni esaminate nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012, nelle seguenti Regioni: Lombardia, Trentino, Abruzzo, Toscana, Puglia, Valle D'Aosta. Il materiale biologico verrà stoccato in paillette seguendo le procedure standardizzate già descritte.

Proseguirà la raccolta dei campioni biologici (prelievo di sangue da cordone nei neonati e di sangue venoso dalle madri) nell'ambito del progetto Piccoli+ "Arruolamento e sorveglianza

epidemiologica di una coorte nazionale di nati”, finanziato dal CCM (Lazio Regione capofila) che consiste nell’arruolamento, nella raccolta di materiale biologico e nel follow-up per il primo anno di vita di una coorte di 2.000 nati in quattro città italiane (Torino, Trieste, Firenze, Roma). Il progetto si propone di stimare, attraverso una sorveglianza prospettica, la frequenza di fattori predittivi per la salute del bambino nonché l’incidenza nel primo anno di vita di condizioni morbide ad elevata frequenza.

Durante il triennio 2012-2014 verranno implementate le informazioni sulle banche di popolazione presenti sul territorio nazionale. All’interno del network verranno avviati gruppi di lavoro dedicati alle varie aree (management, sicurezza, aspetti etico-legali) che, previa ricognizione generale delle procedure standard esistenti all’interno delle banche da mettere in rete, individuino i punti di forza e le carenze, al fine di realizzare procedure standardizzate e condivise per:

- la gestione dei campioni (raccolta, catalogazione, trasporto, processamento, stoccaggio, tracciabilità, controllo di qualità, distribuzione)
- la gestione dei dati (raccolta, standardizzazione delle informazioni, set minimo per la condivisione)
- l’implementazione delle misure di sicurezza (di laboratorio e dei sistemi informatici) secondo la normativa vigente
- il trattamento degli aspetti etico-legali (note e consensi informati, ricontatto dei donatori/pazienti; comunicazioni dei risultati di eventuali studi; ruolo dei comitati etici; diritti dei donatori, procedure di anonimizzazione)
- l’accessibilità dei campioni all’interno di progetti condivisi e/o attraverso la rete italiana di biobanche.

Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l’analisi (sequenziamento DNA, analisi immagini, banche dati)

Sequenziamento DNA

La tecnica del sequenziamento del DNA ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d’elezione per l’identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS è presente un GS FLX System (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero elevato di sequenze del campione.

L’alta velocità di elaborazione e la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

La grande mole di dati prodotti ha reso necessario lo sviluppo e l’implementazione di infrastrutture hardware e software in grado di gestire la notevole quantità di dati. L’elaborazione dei dati avviene in tre fasi successive:

- acquisizione;
- elaborazione;
- analisi.

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni. Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un *cluster* virtuale, basato su hardware HP Blade.

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa due Terabyte.

Su tale infrastruttura è stata installata la versione *off-instrument* del software.

Sono stati sviluppati *script ad hoc*, per garantire il corretto trasferimento dei dati, dalla workstation che controlla lo strumento GS FLX454, a uno *storage repository* che garantisce alta affidabilità e disponibilità dei dati.

A supporto dell'utilizzo dei software per l'analisi dei dati è stata installata una *Graphic User Interface* (GUI) che consente a tutti gli utenti abilitati di consultare i dati grezzi e altri tipi di dati prodotti da ciascuna corsa di sequenziamento, ad esempio per valutare la qualità dei parametri di sequenziamento o per ricanalizzare specifici dati utilizzando differenti parametri.

Sono state create utenze che consentono agli utilizzatori dello strumento, che attualmente sono rappresentati da tre gruppi afferenti a tre distinti Dipartimenti, di effettuare l'accesso ai dati inerenti le corse e l'utilizzo dei software per le analisi dei dati.

Periodicamente vengono rilasciate dalla Roche nuove versioni GS FLX software che vengono installate sia sulla *workstation* dello strumento che sul *cluster*. Ciò rende spesso necessaria la rielaborazione dei dati precedentemente acquisiti ed elaborati.

Attualmente sono stati effettuati circa 25-30 esperimenti, che sono destinati a più che raddoppiare nel corso del corrente anno.

Dato l'alto costo di un singolo sequenziamento, è stata posta la massima attenzione alla problematica della salvaguardia e sicurezza dei dati.

Vengono effettuati backup periodici dei dati acquisiti, che vengono custoditi in duplice copia in un'apposita cassaforte ignifuga, situata presso la sede di Via Gianò della Bella.

In un prossimo futuro, verranno gestite in sicurezza le problematiche di scambio dei dati scientifici tra l'Istituto e i partner coinvolti nel progetto.

È anche in corso uno studio di fattibilità per l'ampliamento della velocità della rete dati, che deve garantire il trasferimento di centinaia di gigabyte di informazione necessaria alle operazioni precedentemente descritte.

Analisi immagini

Il rapido sviluppo tecnologico relativo alla diagnostica per immagini ha portato ad una grande trasformazione delle problematiche ad essa legate.

In ISS sono presenti numerose immagini diagnostiche che sono state raccolte nell'ambito della raccolta dati legata ai Registri di patologia, *trial* clinici, ecc., in particolare di: risonanze magnetiche, mammografie, ecografie. Tali immagini sono corredate informaticamente di una grande mole di dati inerenti il soggetto cui si riferiscono.

Da un punto di vista informatico vengono analizzati e resi disponibili programmi che contengono strumenti per l'analisi delle immagini e programmi di statistica per l'analisi dei dati nonché sviluppo di *tool* finalizzati al conseguimento di obiettivi specifici.

Data l'importanza delle informazioni raccolte viene inoltre posta particolare attenzione, come già previsto sul sequenziamento, alla salvaguardia e alla sicurezza dei dati.

Banche dati

Per le banche dati si agisce su due direttrici, da un lato, per quelle in ambito demografico caratterizzate da una gran quantità di dati, reperendo, adattando e sviluppando strumenti di gestione di grandi moli di dati nell'ottica del *warehouse* e del *data mining*. Per le altre banche dati si opera attraverso un'attività di normalizzazione dei dati al fine di consentire l'interoperabilità tra gli stessi e renderli disponibili alla comunità scientifica.

Programmazione triennale

Nel prossimo triennio si proseguirà nell'attività di manutenzione e sviluppo dell'infrastruttura informatica per facilitare il trasferimento, la conservazione e l'elaborazione di questa massa ingente di dati. Il costo di reperimento dei dati è notevole per cui va particolarmente curata la conservazione al fine di garantire il recupero nonché il riutilizzo delle informazioni anche in altri ambiti.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST o *Transmissible Spongiform Encephalopathies*, TSE) 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 della 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, 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 clinico-patologica sinora ignota di BSE 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 umani 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).

Programmazione triennale

Durante il triennio 2012-2014 proseguiamo con gli studi di caratterizzazione dei ceppi di TSE. In particolare tenteremo di caratterizzare in topi transgenici umanizzati il ceppo italiano di BASE (forma amiloidotica della BSE) e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Questa attività consentirà di comparare il caso di BASE e il nuovo caso atipico di MCJ sporadica con la BSE e con i casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

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

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

Programmazione triennale

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

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 DM impiantabili che dovranno successivamente essere controllati.

A partire dal 2012, inoltre, l'Istituto riprenderà un'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è prevista un'attività di formazione propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CE 93/42/CE e 47/2007/CE. Tali ispezioni verranno condotte presso i fabbricanti, i mandatarî e i distributori di DM presenti sul territorio italiano.

EpiSouth: coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nei Paesi dell'area del Mediterraneo e nei Balcani

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 il Progetto EpiSouth è stato elaborato e presentato nel 2005, in occasione dell'Anno del Mediterraneo, dall'ISS in qualità di ente coordinatore, alla CE, DG SANCO C3. Il progetto è iniziato il 1/10/2006 e si è concluso il 30/6/2010.

L'obiettivo generale del Progetto EpiSouth è stato 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 dei Balcani.

Episouth Plus è il nuovo Progetto che consolida ed estende il lavoro della Rete EpiSouth avviato nel 2006 da nove partner europei. Attualmente la Rete coinvolge 27 Paesi del bacino del Mediterraneo e dei Balcani (nove dell'UE e 18 non membri dell'UE).

L'obiettivo di EpiSouth Plus è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Balcani attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle *International Health Regulation (IHR)-2005* della WHO.

Il Progetto intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Rete EpiSouth.

Il Progetto si incardina nel quadro del partenariato Euro-Mediterraneo EuroMed-Unione per il Mediterraneo e che il Ministero della Salute italiano ha voluto sostenere e rilanciare già da alcuni anni.

Il Progetto EpiSouth usufruisce del co-finanziamento delle DG *EuropAid* e DG SANCO della CE e del contributo del Ministero della Salute italiano.

Diverse aree di attività sono state identificate e saranno sviluppate durante il progetto, attraverso pacchetti di lavoro (WP) coordinati congiuntamente da un istituto di sanità pubblica, o dal Ministero della Sanità, di un Paese membro della UE e di un Paese non appartenente alla UE, in particolare:

- Coordinamento del progetto (WP1);
- Divulgazione delle informazioni prodotte dal progetto (WP2);
- Valutazione del progetto (WP3);
- Rete di Laboratori regionali di riferimento per il Mediterraneo (WP4);
- Interoperabilità e sviluppo delle risorse per lo sviluppo di Piani nazionali di preparazione e controllo (*Generic preparedness plan*) e di Procedure per la gestione del rischio (WP5);
- Sistema di allerta precoce ed *Epidemic intelligence* transfrontiera (WP6);
- Raccolta di dati e valutazione di aspetti nazionali/internazionali che possano facilitare/interferire il nuovo Regolamento sanitario internazionale-IHR-2005 (WP7).

La partecipazione a reti europee già esistenti su argomenti specifici sarà promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

Collaborazioni con istituzioni esterne

- L'ISS coordina il Progetto EpiSouth Plus con il Ministero della Sanità di Tunisi, coordina la disseminazione con l'Istituto di sanità pubblica del Montenegro e la Raccolta dati per l'IHR con l'Ufficio di Lione della WHO. Un consorzio è stato istituito con altre istituzioni partner (Azienda Ospedaliera, Padova, Italia; *Istituto de Salud Carlos III* (ISCIII), Madrid, Spain; *Institut de Veille Sanitaire*, Saint-Maurice, France; *Institute Pasteur*, Paris, France e ASL TO1, Torino, Italia);
- Partner coordinatori di pacchetti di lavoro: ASL Torino 1, (WP3); *Institut Pasteur* (IP), Parigi, e *Refik Saydam National Hygiene Center, Ministry of Health of Turkey* (WP4); ISCIII, Madrid, e *Institut National de Santé Publique of Algeria* (WP5); *Institut de Veille Sanitaire* (InVS), Parigi e *Middle East Consortium for Infectious Diseases Suirveillance* (MECIDS) (WP6);
- Altri Paesi UE e istituzioni partecipanti al Progetto: le istituzioni di sanità pubblica/Ministeri della Sanità di Bulgaria, Grecia, Cyprus, Malta, Romania, Slovenia e Croazia, l'Istituto nazionale per le malattie infettive, Lazzaro Spallanzani, WHO-*Regional Office for Europe* (EURO), WHO-*Regional Office for the Eastern Mediterranean* (EMRO), ECDC e alcuni Network;
- Non-UE partner beneficiari: le istituzioni di sanità pubblica/Ministeri della Sanità di Albania, Algeria, Bosnia Erzegovina, Egitto, Repubblica Ex Jugoslava di Macedonia (*Former Yugoslav Republic of Macedonia*, FYROM), Israele, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Marocco, Montenegro, Palestina, Serbia, Siria, Tunisia, e Turchia.

Programmazione triennale

Le attività programmate per il triennio 2012-2014 prevedono di:

- Istituire una Rete di Laboratori regionali di riferimento che possa supportare e qualificare le attività di sorveglianza e risposta
In particolare verranno organizzati due settimane formative sui patogeni risultati prioritari per il bacino del Mediterraneo e verranno organizzati stage residenziali presso l'Istituto Pasteur di Parigi.
- Promuovere Piani nazionali di preparazione e controllo atti a consentire azioni concertate e coordinate con altri Paesi coinvolti attraverso workshop e moduli formativi
In particolare verranno organizzati due moduli formativi di una settimana presso l'ISCIH di Madrid, due moduli formativi presso l'Istituto di Salute Pubblica di Algeri e un esercizio di simulazione.
- Consolidare l'utilizzo della piattaforma comune sull'*epidemic intelligence* e allerta precoce, con accesso riservato ai membri EpiSouth, dove i Paesi partecipanti possono scambiare informazioni e allerte a carattere internazionale e soprattutto regionale e transfrontaliera.
- Facilitare meccanismi di scambi di informazioni/allerte con altri sistemi di allerta precoce europei e non europei, quali l'*European Weed Research Society* (EWRS) e WHO IHR-2005.
In particolare verranno organizzati stage formativi presso l'InVS di Parigi e missioni nei Paesi non-UE.
- Produrre linee guida e raccomandazioni atte a facilitare l'implementazione delle IHR-2005 nei Paesi del bacino del Mediterraneo
In particolare verrà condotta una *survey* atta a identificare particolari necessità relative alla sorveglianza presso i punti di entrata e il coordinamento con le entità nazionali deputate alla sorveglianza e risposta a possibili minacce. Le informazioni raccolte verranno utilizzate per la produzione di linee guida da divulgare con un documento strategico che includerà raccomandazioni atte a facilitare l'implementazione delle IHR-2005 nei Paesi del bacino del Mediterraneo.
- Attività per il rafforzamento della Rete EpiSouth
In particolare verranno organizzati due meeting di progetto e riunioni tecniche in accordo alle necessità di implementazione dei pacchetti tematici.
Verranno diffuse 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.

EU JOINT ACTION: health examination survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i Paesi dell'UE, caratterizzata dalla identificazione e dal sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei Paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l'andamento delle malattie cardiovascolari, che costituiscono le malattie di maggior frequenza, e le azioni comuni rivolte a contrastare le malattie cronico-degenerative, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli stati membri, periodicamente raccolti con metodologie comuni e standardizzate. A tutt'oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono

molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta, raramente standardizzata. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la *Health Examination Survey* (HES) per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull'esempio della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), indagine periodica condotta negli USA. L'applicazione di metodologie comuni e standardizzate con il controllo di qualità europeo per la raccolta di informazioni e l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari Paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione.

Obiettivo della HES/Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione rappresentativo della popolazione generale, estratto in ciascuna Regione, di uomini e donne di età 35-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate nello studio europeo *Feasibility European Health Examination Survey* (FEHES);
- la descrizione di alcune caratteristiche individuali, riconosciute come fattori di rischio, e abitudini di vita (alimentazione – consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, di alcool e di grassi saturi – e attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio attraverso la misurazione di alcuni indicatori, come l'eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nell'alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma "Guadagnare Salute".

Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, quindi rivolti a tutta la popolazione, inclusi i migranti. La numerosità richiesta per la realizzazione degli obiettivi previsti è quella dell'esame di 9.020 individui di età compresa fra 35 e 79 anni. Tale numerosità deve essere raggiunta attraverso l'arruolamento di 20 campioni regionali, estratti in modo casuale dalla popolazione generale – un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio –; ciò permette di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cronico-degenerative.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009.

Nella primavera e nell'autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli Venezia Giulia e in Molise. Il protocollo e il manuale delle operazioni, che contiene descrizioni dettagliate sugli strumenti da utilizzare e sulle procedure e metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, è stato approvato dal centro di coordinamento europeo. Antropometria e pressione arteriosa vengono misurate; abitudini e stili di vita vengono raccolti attraverso questionari, in particolare un questionario alimentare autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sull'attività fisica e sull'abitudine al fumo, nonché alla esposizione sul fumo passivo; gli esami strumentali includono l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni vengono somministrati questionari per la valutazione della capacità cognitiva (*Mini Mental State Examination* – MMSE – di Folstein e *Activities of Daily Living*–

Instrumental Activities of Daily Living – ADL-IADL); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico vengono eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia genetica e ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. Viene effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio. Per ogni persona vengono conservati campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) nella biobanca del CNESPS. Tutti i dati raccolti sono disponibili sul sito web del progetto Cuore (www.cuore.iss.it); è stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura.

Programmazione triennale

Proseguiranno le operazioni di screening in Lombardia, Toscana, Trentino e Abruzzo seguendo le stesse procedure e metodologie descritte nel manuale delle operazioni. Verranno analizzati i dati sulla distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle principali patologie cronico-degenerative, singolarmente per fasce di età e sesso, per Regione, per macroaree geografiche, per l'intero territorio. Per alcuni gruppi di popolazione quali gli anziani, i migranti, le donne in menopausa, saranno disponibili statistiche separate. Tutti i dati raccolti saranno disponibili sul sito web del progetto Cuore (www.cuore.iss.it).

A livello europeo verranno condivise difficoltà e differenze rilevate nei tassi di partecipazione allo screening nei vari Paesi europei; verranno tenute in considerazione differenze nella partecipazione nei diversi livelli dello stato socioeconomico, nei migranti, nelle popolazioni urbane e rurali. Verrà resa disponibile la distribuzione dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio per tutti i Paesi partecipanti alla *Joint Action*; verranno analizzate le differenze nella distribuzione dei fattori di rischio, delle principali patologie cronico-degenerative fra i vari Paesi nei due generi, per livelli socio-economici al fine di valutare e di programmare azioni di prevenzione comuni.

Verrà discussa a livello europeo l'inclusione di altri indicatori comuni ai vari Paesi.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma quadro di ricerca europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – NETWORK OF EXCELLENCE*") la CE (VI Programma Quadro – DG *Research and Innovation*) ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento dell'unico *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Lo *European AIDS Treatment Network* (NEAT) è il più grande network europeo esistente che vede la partecipazione di 44 centri partner in 16 diversi Paesi, e più di 350 centri affiliati, che rappresentano i centri europei di eccellenza nel campo dell'HIV con lunga tradizione di ricerca clinica in questo campo. Partecipano inoltre cinque agenzie nazionali e alcuni centri dei nuovi Paesi membri della comunità europea.

Obiettivo del NEAT è di creare una stabile e duratura collaborazione a livello europeo per quanto riguarda la ricerca clinica nel campo dell'HIV, sfruttando e capitalizzando le *expertise* e le risorse esistenti ma disperse in Europa.

Le attività del NEAT si focalizzano sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche, sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Inoltre il progetto prevede anche l'organizzazione di progetti educazionali che possano aiutare ad esportare in tutti i Paesi coinvolti le conoscenze esistenti in Europa, e facilitare la mobilità dei ricercatori e clinici, in particolare coinvolgendo e promuovendo la collaborazione con i Paesi dell'Europa dell'est.

Il Programma comune delle attività del NEAT è strutturato in quattro aree principali:

- Funzionamento del Network: che prevede le attività di gestione quali management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità.
- Ricerca clinica: che prevede la conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati.
- Promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo.
- Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica nel settore HIV. Il network realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, come complemento all'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche. Inoltre il NEAT si propone di tracciare una *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli Stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di area di ricerca europea.

L'obiettivo principale e più ambizioso del network è rappresentato dal *trial* clinico NEAT-001. Esso rappresenta il più grande studio strategico pan-europeo mai organizzato nel campo dell'HIV/AIDS. Il protocollo prevede di comparare due regimi antiretrovirali per i pazienti HIV+ *naïve* al trattamento: la combinazione tenofovir/emtricitabina/darunavir, indicata dalle linee guida internazionali come il regime di prima scelta in questi pazienti, e la combinazione darunavir/raltegravir, combinazione innovativa e promettente, ancora mai testata in estesi studi clinici randomizzati.

Il disegno dello studio, che prevede l'arruolamento di 800 pazienti da 87 centri dislocati su 15 Paesi europei, durerà 96 settimane, consentendo quindi una valutazione su lungo periodo, dell'efficacia e sicurezza di entrambe i regimi. Oltre al protocollo principale, una serie di sottostudi sono stati disegnati per esplorare nuovi e importanti aspetti delle terapie antiretrovirali, quali l'impatto del trattamento sul metabolismo osseo e le funzioni cognitive.

La difficoltà nell'organizzare un tale studio è legata alla necessità di armonizzare e rispettare le richieste etiche e regolatorie di ciascun Paese partecipante, rispettando contemporaneamente le regole della CE.

Inoltre, anche l'aspetto finanziario ha richiesto sforzi aggiuntivi per la necessità di reperire risorse aggiuntive al finanziamento europeo. Tuttavia l'importanza del progetto e l'impatto previsto dei risultati che saranno ottenuti ha permesso non solo di reperire i fondi necessari ma anche di assicurare la piena collaborazione e dedizione di tutti i partecipanti. Inoltre la comunità dei pazienti ha fortemente supportato lo studio.

Un altro importante prodotto del NEAT sarà lo studio HIV/HCV-Probe-C, che affronta il problema emergente a livello mondiale delle infezioni acute da epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) nei soggetti HIV-positivi. Per lo studio di tale problematica, all'interno del NEAT è stato istituito un gruppo comprendente i maggiori esperti nel settore a livello europeo. Lo scopo sarà quello di istituire una coorte di pazienti per uno studio prospettivo osservazionale sulla storia naturale e sul trattamento delle infezioni acute da HCV negli individui HIV+ in Europa. La coorte prevede 600 tra soggetti HIV+ e HIV- e rappresenterà una sorgente importante e senza precedenti di dati utili per la diagnosi, la definizione dei casi, l'epidemiologia, i fattori di rischio per la trasmissione del virus, la storia naturale e la patogenesi di questa co-infezione.

Programmazione triennale

Il finanziamento previsto per il progetto NEAT è di cinque anni, con data prevista di chiusura a fine gennaio 2012. A metà del 2011 è stata tuttavia richiesta e ottenuta una proroga, senza ulteriori finanziamenti, di 18 mesi, per portare a termine le attività in corso di svolgimento. Il termine nuovo del progetto è quindi il 31/6/2013. Il motivo della richiesta è legato fondamentalmente al *trial* NEAT-001, principale attività attualmente svolta dal consorzio. Per motivi fondamentalmente burocratici, legati alla difficoltà di armonizzare gli aspetti etici e regolatori dei 15 Paesi coinvolti, l'arruolamento dei pazienti è iniziato in ritardo rispetto al previsto ed è quindi in programma solo per metà 2013 l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato.

Nel corso del triennio 2012-2014 verranno portate a termine le visite dei pazienti arruolati previste dal protocollo e entro la metà del 2014 presumibilmente portata a termine l'analisi dei dati. Parallelamente saranno portati avanti e analizzati i dati relativi ai sottostudi. Vi è molta attesa per i risultati di questo *trial*, vista la numerosità dei pazienti arruolati, la solidità statistica dei risultati che ne verranno fuori, nonché l'eccellenza dei centri coinvolti e i numerosi Paesi europei partecipanti (15).

Inoltre il risultato dello studio permetterà di fornire importanti indicazioni terapeutiche sull'uso di nuove combinazioni di farmaci, che combinino possibilmente efficacia e sicurezza a lungo termine. Nel caso del NEAT-001 viene sperimentata la combinazione darunavir/raltegravir, particolarmente interessante perché priva di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTI) e contenente un farmaco di una classe relativamente nuova, il raltegravir, un inibitore dell'integrasi.

Questo regime potrebbe avere una buona efficacia virologica e possibilmente un migliore recupero immunologico e una migliore tollerabilità a breve e lungo termine.

Nel triennio 2012-2014 è prevista anche la conclusione dello studio Probe-C, che oltre agli attesi dati relativi a diagnosi, definizione dei casi, epidemiologia, fattori di rischio per la trasmissione del virus, storia naturale e patogenesi delle co-infezioni HIV/HCV, porterà allo sviluppo di procedure operative standard (*Standard Operating Procedure*, SOP) a livello europeo per lo sviluppo di database osservazionali e di un manuale su come istituire un database osservazionale.

Durante tutto lo svolgimento del progetto, un grosso sforzo è stato compiuto per il reperimento e raccolta di fondi da aggiungersi al finanziamento europeo, non sufficiente per supportare studi così estesi quali il NEAT-001.

Nel corso del 2012 è stato aperto un nuovo bando per un *integration grant*: verranno finanziati 2/3 progetti di ricerca che prevedono la collaborazione tra partner del NEAT. I progetti avranno inizio nella prima metà del 2012 e avranno una durata di due anni.

La ricerca dei fondi proseguirà in questo triennio con lo scopo di poter eventualmente finanziare ulteriori progetti che favoriscano l'integrazione e possibilmente un secondo grande *trial* europeo.

Il nodo nazionale di *Biobanking* and *Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche

Le biorisorse (cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a queste associate) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono notevolmente ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e dai tempi eccessivamente lunghi. È necessaria un'azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti e un generale miglioramento della qualità che punti a creare un sistema di eccellenza per la raccolta e la utilizzazione dei campioni.

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'ESFRI, è uno degli strumenti con i quali l'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali quali BBMRI-IT, delle biobanche è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica. Al momento il panorama delle biobanche in Italia è molto eterogeneo, comprendendo tutta la gamma di situazioni che vanno da biobanche e reti di biobanche tematiche ben organizzate e conformi a criteri di qualità internazionali ad una pletera di collezioni di materiale biologico che, seppure di notevole interesse scientifico, sono purtroppo molto carenti dal punto di vista della organizzazione e sistematizzazione. Le biobanche sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. Gran parte di tale patrimonio non è censito e il relativo grado di qualità non valutato.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale offrirà nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione *ad hoc* nelle attività correlate al *biobanking*.

A dicembre 2011, 13 Stati membri, inclusa l'Italia, hanno aderito a costituire il consorzio BBMRI-ERIC, la Francia sta completando l'iter di firma e altri Paesi (Svizzera, Polonia, Turchia, Irlanda e Germania) hanno dichiarato l'intenzione di partecipare quali membri

osservatori. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura, e che nell'estate del 2010 ha ricevuto il mandato dal Ministero della Salute di costituire il Nodo italiano di BBMRI, cioè la rete nazionale delle biobanche. In ottemperanza a tale mandato, nel luglio 2010 il Presidente dell'ISS ha costituito il nodo nazionale di BBMRI (BBMRI-IT), affidandone il coordinamento al Dipartimento di BCN e, contestualmente, ha istituito il Comitato Consultivo (<http://www.bbmri-eric.it/nodo/cont.php?lang=1&tipo=3&id=267>) di BBMRI-IT.

Le attività di BBMRI-IT sono pubblicate e costantemente aggiornate sul sito: www.bbmri-eric.it.

Programmazione triennale

Obiettivo finale del progetto è la costruzione di una rete italiana delle biobanche organizzata, efficiente e competitiva, al fine di promuovere l'eccellenza italiana nel settore e accrescere la visibilità e le potenzialità delle strutture afferenti alla rete a livello regionale, nazionale ed europeo.

Nel corso del prossimo triennio e in continuità con le attività già svolte, l'ISS sarà promotore di attività tese a realizzare una rete funzionale e integrata delle biobanche italiane, mediante le seguenti attività sinteticamente descritte:

- Attività di coordinamento della rete italiana delle biobanche BBMRI-IT:
 - riunioni e teleconferenze del Comitato Consultivo di BBMRI-IT e incontri con la comunità scientifica più ampia con attività nelle biobanche o ad esse correlate;
 - aggiornamento e miglioramento del sito www.bbmri-eric.it quale strumento di comunicazione continua con l'intera comunità delle biobanche in tutte le sue componenti;
 - sostegno e intensificazione delle attività dei *working group* per favorire la stesura di documenti che rispondano alle istanze della Infrastruttura di Ricerca (IR) europea e siano altamente condivisi dalla comunità scientifica italiana;
 - attivazione di corsi di formazione delle diverse professionalità operanti nelle biobanche;
 - attivazione di una interfaccia stabile, riconosciuta e autorevole per gli stakeholder del settore, anche sul modello posto in opera dal network europeo di BBMRI (<http://www.bbmri.eu/index.php/stakeholders-forum>).
- Censimento
Il nodo dovrà attivare una ricognizione che censisca le collezioni, le loro caratteristiche, i dati ad esse associate e delle competenze e servizi (*biomolecular resource*) per ottenere una maggiore conoscenza del quadro variegato e, in gran parte sommerso, delle risorse biologiche nazionali e dei servizi disponibili. Il nodo promuoverà tale attività, renderà l'informazione prontamente disponibile alla comunità scientifica garantendo una informazione il più possibile completa e dettagliata. Lo scopo è anche quello di produrre una mappatura dei servizi (inclusi quelli *open access*) disponibili nelle aree di interesse delle biobanche.
- Azioni di supporto alle biobanche e alle reti di biobanche
Tali attività saranno tese ad armonizzare le procedure operative di riferimento (tecniche, etico-legali, di gestione) per il miglioramento della qualità delle risorse biologiche e biomolecolari future, valorizzando le peculiarità specifiche delle collezioni uniche e delle competenze già esistenti sul territorio nazionale.
- Catalogo delle risorse biologiche e biomolecolari nazionali
BBMRI-IT contribuirà a fornire servizi di supporto per la compilazione del catalogo nazionale delle risorse rendendole accessibili ai ricercatori, tramite interfaccia web.

Infatti, esiste al momento l'esigenza immediata della creazione del catalogo unico e federato di tutte le risorse biologiche e biomolecolari nazionali per aumentare la competitività nell'accesso ai progetti europei di ricerca biomedica e/o di supporto alle infrastrutture di ricerca.

Il nodo nazionale di *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i Paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale.

In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico.

Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una IR distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa.

Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS.

A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

Le istituzioni referenti per competenze e servizi complementari per la medicina traslazionale, che compongono un primo nucleo di IATRIS coordinato dall'ISS, sono di seguito elencate relativamente ai prototipi di prodotti indicati:

- ISS (PMTA);
- IMINET (*Network italiano per l'Imaging Molecolare*) (*Tracer per Imaging*);

- CNR (*small molecule*);
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN) (*small molecules*);
- ACC (biomarcatori, PMTA).

L'area di patologia su cui IATRIS intende focalizzare maggiormente le attività, almeno in questa prima fase, è il cancro. IATRIS offrirà servizi ad un'utenza nazionale e internazionale (università, enti di ricerca pubblici e privati) per lo sviluppo delle suddette tipologie di prodotti, fungendo da interfaccia con gli altri nodi europei in EATRIS. La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare, il settore dei PMTA è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP per la produzione e controllo di qualità per PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA. Al momento, le seguenti istituzioni compongono in aggiunta all'ISS il nucleo della IATRIS dedicato allo sviluppo dei PMTA:

- Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
- Ospedale San Raffaele, Milano
- Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma
- Centro di Medicina Rigenerativa, Modena
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo.

Nel marzo 2011 è stata avviata dall'ISS una fase sperimentale di apertura di IATRIS a progetti pilota di medicina traslazionale proposti da diversi enti di ricerca pubblici sul territorio nazionale (si veda il sito www.iatris.it). Alcuni progetti ritenuti particolarmente promettenti sono stati discussi per valutare quale tipo di supporto potesse offrire IATRIS per il loro avvio e per il superamento dei diversi “colli di bottiglia” che i progetti presentavano. Il complesso delle attività sopra citate è stato possibile grazie ad un forte impegno dell'ISS nel coordinare le attività di informazione, *networking*, consulenza in ambito scientifico e regolatorio nei vari settori richiesti.

Programmazione triennale

Le attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS

Essenziale per il successo di EATRIS e, di riflesso, per IATRIS sarà da una parte la capacità dei centri identificati di svolgere un lavoro sotto un sistema di qualità che permetta di garantire ai committenti la validità dei servizi offerti e, dall'altra, la capacità del coordinamento centrale di gestire le risorse interne della IATRIS, le richieste degli utenti e le modalità contrattuali in modo rapido ed efficiente. Per questo motivo nel corso del prossimo triennio, e in continuità con le attività già svolte, l'ISS porterà avanti le azioni, già iniziate nel corso della fase preparatoria di EATRIS, mirate a definire i bisogni e a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie categorie di prodotti proposti in EATRIS. In aggiunta a ciò va evidenziato che a novembre 2011, EATRIS ha sottomesso un progetto rispondendo ad una *call* europea specifica per EATRIS: *VII FP work programme 2012; capacities; research infrastructures infra-2012-1.1.5. Facilities for translational research in medicine – EATRIS (support, R&D, pilot projects)*, che dovrebbe portare a gestire un primo numero di progetti

pilota entro l'anno 2012. In questo contesto sarà cruciale poter garantire un efficiente coordinamento degli istituti membri della IATRIS e di favorire il collegamento degli utenti italiani alle iniziative internazionali dell'IR europea EATRIS.

Le attività in ambito nazionale: i progetti pilota IATRIS

L'ISS, nell'ambito delle attività di coordinamento della IATRIS ha bandito nel marzo 2011 una prima *call* per progetti pilota di ricerca traslazionale. Il coordinamento IATRIS, con il supporto di esperti delle istituzioni appartenenti alla IATRIS stessa, ha selezionato 11 progetti sulla base sia dell'interesse biomedico e sanitario, sia della reale possibilità di supportarne il processo di traslazione verso la sperimentazione clinica mediante le risorse infrastrutturali e le competenze attualmente rappresentati nella rete IATRIS. Tali progetti sono stati oggetto di numerose teleconferenze e/o incontri dedicati a valutare le criticità per il loro trasferimento verso la sperimentazione clinica e per il loro sviluppo complessivo, e sono state individuate le modalità per garantire, a seconda della specificità del progetto, supporto diretto o indiretto. Nel corso del prossimo triennio il coordinamento IATRIS sarà impegnato nella attività di supporto e finalizzazione dei progetti pilota coordinando le attività di accesso ai servizi offerti dalla IATRIS (produzione in GMP dei farmaci cellulari da parte di istituzioni appartenenti alla IATRIS previste nell'ambito dei progetti pilota stessi; consulenza sugli aspetti regolatori ed etici; supporto per la preparazione dei protocolli clinici e *International Manufacturing & Product Development* (IMPD) dei nuovi farmaci e traccianti; consulenza sulla gestione delle proprietà intellettuali legate a brevetti e della definizione di accordi tra istituzioni pubbliche con l'industria).

Si prospetta inoltre, auspicando il supporto di *stakeholder* pubblici e privati, il lancio di una nuova *call* per progetti pilota IATRIS entro il 2012 e un collegamento di tali iniziative nazionali a quelle che saranno attivate dall'infrastruttura di ricerca europea.

Il sistema di sorveglianza PASSI

Nel PSN 2006-2008 si trova esplicitata l'esigenza di monitorare i fattori comportamentali di rischio per la salute e la diffusione delle misure di prevenzione. In questo ambito, il Ministero della Salute ha affidato al CNESPS dell'ISS il compito di mettere a punto un sistema di sorveglianza della popolazione adulta dedicato a questi temi, che è stato denominato Passi, cioè "Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia".

Questo è concepito perché si abbiano a disposizione informazioni con dettaglio a livello aziendale e regionale, in modo da consentire confronti tra le ASL e le Regioni partecipanti e fornire elementi utili per la programmazione e l'*advocacy* ai vari livelli (locale, regionale e nazionale). Il sistema si basa sul lavoro dei Dipartimenti di prevenzione delle ASL: un vero e proprio network nazionale, costituito da servizi e professionisti che si dedicano alle attività di sorveglianza. In Passi una specifica attenzione è rivolta a trasformare i risultati in messaggi diretti ai soggetti potenzialmente interessati. Pertanto, il sistema di sorveglianza Passi opera in funzione di quattro componenti strettamente interconnesse: il sistema informativo, il network, la formazione e la comunicazione.

Il sistema informativo

Operatori sanitari delle ASL, specificamente formati, intervistano al telefono persone di 18-69 anni, i cui nominativi sono estratti dalle anagrafi delle ASL, mediante un campionamento casuale stratificato per sesso ed età. La rilevazione (25 interviste per 11 mensilità per ASL) avviene continuativamente durante tutto l'anno. I dati raccolti sono registrati, in forma anonima,

direttamente dalle ASL, e immessi via internet in un database nazionale. Il trattamento dei dati avviene nel rispetto della normativa vigente per la tutela della privacy. Il questionario è costituito da un nucleo fisso di domande, sui principali fattori di rischio comportamentali e interventi preventivi.

Gli ambiti indagati sono: salute percepita, stili di vita, adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), rischio cardiovascolare, salute mentale, sicurezza (stradale, domestica, sul lavoro). Sono sperimentati anche moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze, o parti relative a problemi emergenti, come l'epidemia da virus influenzale A/H1N1 nel 2009 o le conseguenze del sisma del 6/4/ 2009 in Abruzzo. Tramite il software per l'analisi standard dei dati, ciascuna Regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili i dati relativi all'anno precedente. Il database fornisce in automatico alcuni indicatori di completezza, di qualità e di processo che consentono il monitoraggio della qualità della rilevazione, ai tre livelli.

Il network

I team aziendali sono guidati da Coordinatori che partecipano a un gruppo di lavoro regionale che è anch'esso guidato da un Coordinatore, figura che si connette a un referente regionale che svolge il ruolo di raccordo tra la sorveglianza e le esigenze dell'istituzione Regione.

A livello centrale, la Direzione del CNESPS, avvalendosi di uno staff dedicato, affiancata da un Gruppo Tecnico formato da esperti, coordina il sistema.

Gli scambi all'interno del network avvengono attraverso vari canali e con diverse modalità:

- portale (www.passidati.it) ad accesso riservato e gerarchico, finalizzato alla comunicazione tra gli attori del sistema, consente: consultazione e analisi dei dati, accesso a questionari, piani e programmi di analisi, estrazione degli indicatori e creazione di grafici e mappe; confronto e discussione;
- web *site* (<http://www.epicentro.iss.it/passi/>) che registra notizie e documenti utili al network Passi, anche ai professionisti esterni a questa rete;
- comunicazione dal CNESPS a mailing list dei rappresentanti regionali Passi (Referenti e Coordinatori) per aggiornamenti routinari e straordinari;
- comunicazione da Società che gestisce il database a mailing list di tutti gli operatori per comunicazioni di servizio su database;
- incontri del Coordinamento nazionale, del gruppo tecnico e con gruppi di interesse;
- *site visit* per monitorare lo stato di avanzamento a livello locale, punti critici e opportunità;
- scambi informali, altrettanto importanti e incoraggiati, volti alla diffusione di un atteggiamento di aiuto reciproco.

La formazione

La formazione realizzata per l'avvio del sistema è stata orientata alle diverse figure professionali in riferimento ai compiti inerenti al loro ruolo (*job description*), utilizzando una modalità del tipo *train-trainer* o "a cascata". Il piano formativo si basa sui bisogni formativi dedotti dall'analisi della situazione nei singoli contesti. Per tutte le attività formative, contenuti e metodi sono stati standardizzati, perseguendo l'uniformità di applicazione su tutto il territorio nazionale. La formazione è stata completa, per quanto riguarda l'acquisizione dei contenuti da parte degli operatori. Successivamente, le attività di formazione sono continuate sotto forma di aggiornamento (*retraining*). Anche gli incontri del coordinamento nazionale e di quelli regionali rappresentano un'occasione di apprendimento, attraverso lo scambio di esperienze e l'inclusione di specifici spazi dedicati alla formazione. Per questo, ove possibile, vengono accreditati.

La comunicazione

La comunicazione dei risultati del sistema utilizza diversi canali:

- Rapporti tecnico-scientifici (ISTISAN, ecc.);
- Report, nazionali, regionali e locali;
- Schede tematiche su singoli problemi di salute monitorati dal sistema (ad esempio alcol, fumo) frequentemente utilizzate nel corso delle giornate dedicate alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul tema (es. *Alcohol Prevention Day* o *No Tobacco Day*);
- Sito web (www.epicentro.iss.it/passi) per la maggior parte aperto al pubblico, fa una rassegna dei report regionali e aziendali, modelli di rapporto e schede tematiche, materiale informativo rivolto a target differenziati (lettere, brochure, locandine, diapositive, schede tematiche, comunicati, *press kit*, *booklet*), per favorire lo scambio di materiali ed esperienze;
- Newsletter Passi-one: è un bollettino elettronico inviato a tutti gli operatori, mirato a rafforzare il senso di identità, contiene un'area per l'approfondimento dei metodi, un'altra con esperienze e notizie dall'interno della rete, dati su specifici argomenti di salute;
- Comunicazioni in convegni delle associazioni scientifiche e professionali che hanno interesse nei risultati del sistema;
- Inclusione all'interno di report epidemiologici su tematiche specifiche. In questo modo Passi diventa una componente dei sistemi informativi dedicati allo specifico tema. Un esempio è costituito dai tre report brevi annuali per l'Osservatorio Nazionale Screening;
- Articoli per il BEN – Bollettino Epidemiologico Nazionale;
- Articoli scientifici per la letteratura.

Programmazione triennale

Il sistema informativo

- Rilevazione
 - rilascio, implementazione e utilizzo per *data entry* da parte di tutte le ASL del nuovo client per il Questionario in uso nell'anno di rilevazione;
 - migliorare la copertura territoriale, includendo ASL mancanti;
 - effettuare >35.000 interviste annuali.
- Gestione database
 - attività di analisi di routine
 - entro il mese di febbraio dell'anno *dataset* dell'anno precedente chiuso e corretto
 - monitoraggio periodico e feedback ai Coordinatori regionali;
 - qualità rilevazione: verifica e correzione dei *dataset* (allerta rapida per errore grave in Regioni con andamento critico della rilevazione);
 - statistiche tratte dai diari del Pool di ASL;
 - analisi di coerenza interna al dataset.
 - progetti specifici relativi al monitoraggio:
 - livello base – attività di controllo routinarie volte a mantenere un livello base di qualità e standardizzazione;
 - livello avanzato – analisi approfondite sulla qualità dei dati: completezza questionario; correzioni sui questionari, analisi dei rifiuti (mancate risposte totali); analisi delle mancate risposte parziali; analisi dell'effetto intervistatore;
 - implementazione e sviluppo di progetto relativo alla interrogazione dinamica dei dati sul web.
- Validità dei dati
 - effettuare studi sulla validità del questionario Passi, attraverso il confronto con fonti diverse, ad esempio per quanto riguarda alcuni indicatori quali la prevalenza di obesità

e fattori di rischio cardiovascolare, o di uso sistemi di ritenuta in auto o il ricorso agli screening oncologici.

- Analisi dei dati
 - mettere a disposizione i programmi per elaborare i dati nelle ASL e Regioni;
 - produzione e rilascio tabella coi principali indicatori;
 - fornire i dati di *Pool* in forma di tabelle, grafici e mappe standard.
- Revisione Questionario
 - rilevazione esigenze informative in funzione della EXPO 2015 di Milano (moduli fissi e opzionali);
 - ricevimento e primo filtro proposte pervenute;
 - istruttoria delle proposte e decisione su quali accettare;
 - predisposizione e test del questionario da somministrare nell'anno di rilevazione;
 - nuove versioni di questionario testati e pronti all'uso per le Regioni.

Il network

Costruzione di una più forte identità del Coordinamento nazionale.

- quattro incontri annuali nella forma di workshop accreditati ECM di Referenti e Coordinatori regionali;
- mettere in relazione il Passi con gruppi o centri di competenza/mantenere collaborazioni iniziate con: Igea, ONS, Cuore, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Salute mentale, medicina del lavoro, malattie respiratorie croniche;
- monitoraggio intensivo delle Regioni sotto media e sostegno;
- replica audit anche in forma ristretta per esigenze informative specifiche e condivisione con Regioni dei risultati.

La comunicazione

- Web site
 - sito web alimentato sistematicamente
 - implementazione Reportistica dinamica
- Reportistica – Comunicazione:
 - standard dei risultati a livello di ASL, Regioni;
 - dati nazionali con report;
 - schede tematiche in occasione delle giornate nazionali (es. quelle sui temi di “Guadagnare Salute”);
 - a livello locale.
- Passi-one
 - numeri con approfondimenti sia metodologici sia tematici della newsletter.
- Comunicazione scientifica
 - produzione rapporti per la comunità professionale: includere Passi in report di settore, riviste società scientifiche (Epidemiologia e Prevenzione, Rivista SIMG) e in settori specifici quali le disuguaglianze;
 - fornire contributi in principali i) convegni delle società professionali; ii) congressi e convegni di sanità pubblica;
 - produzione di articoli scientifici per: i) riviste nazionali e il BEN; ii) la letteratura internazionale.

La formazione

- organizzare quattro incontri annuali accreditati ECM per i Coordinatori regionali;
- effettuare corsi di supporto sulla sorveglianza nelle Regioni critiche;

- sostenere la formazione sul campo regionale
- costruire e supportare la community di analisti Passi

Il sistema

- rendicontare per committenza istituzionale;
- dare un seguito operativo al dettato del Piano della Prevenzione;
- favorire l’inserimento in atti istituzionali, soprattutto il DPCM di revisione dei LEA;
- inserire dati Passi in atti programmatori regionali e simili;
- valutazione complessiva sull’intera sperimentazione.

Studi secondari

- valutazione dell’assistenza per patologie croniche
- messa a punto di studi *ad hoc* per esigenze emergenziali (si veda esperienza del progetto sulle conseguenze sulla salute del terremoto de L’Aquila).

Il volo di Pègaso

“Il Volo di Pègaso” è un concorso artistico-letterario ideato dal CNMR per dare visibilità alle centinaia di migliaia di persone che convivono con una malattia rara.

Le persone con malattie rare condividono numerose difficoltà di diagnosi e cura; pazienti e familiari vivono spesso in un cerchio di isolamento, che ulteriormente amplifica difficoltà e solitudine.

La medicina talvolta dimentica che dietro ogni singola malattia c’è una persona e relega in secondo piano le emozioni, le paure e le speranze di quanti sono costretti a convivere con essa.

Il concorso “Il volo di Pègaso” intende ricordare ad ognuno di noi che parlare di malattie rare vuol dire parlare, sì, di alterazioni molecolari e sintomi, ma anche di esperienze di vita, di emozioni e di diritti. Assicurare il diritto alla salute di queste persone significa anche garantire loro spazi di espressione e visibilità. L’impegno dell’ISS va anche in questa direzione e questo concorso ne è una prova concreta.

“Il volo di Pègaso” utilizza tutte le forme espressive della medicina narrativa: dalla narrazione, alla poesia, alle forme d’arte visiva. La prima edizione del concorso si è tenuta nel 2009. È stata inaugurata dal Ministro della Salute: sono pervenute numerosissime opere fra racconti, poesie, fotografie, disegni, pitture e sculture. Nel 2010 è stata organizzata la seconda edizione, di grande successo. Per ogni edizione de “Il volo di Pègaso” il CNMR pubblica un libro contenente tutti gli elaborati dei partecipanti. Inoltre, tutte le attività de “Il volo di Pègaso” sono visibili su una sezione dedicata del sito web www.iss.it/cnmr. La terza edizione (2011) intitolata “Il volo di Pègaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini – le voci del silenzio” ha valutato oltre 400 opere.

Per ogni edizione viene allestita una mostra delle opere figurative.

Le giurie sono sempre esterne all’Istituto e di tutto rilievo, ciascuna nei loro ambiti professionali.

Programmazione triennale

Obiettivo dell’evento “Il volo di Pègaso” è dare voce e visibilità al cittadino che convive con una malattia rara, aggiornandosi ogni anno nei contenuti e nella forma.

Nel prossimo triennio l’attività verrà rivolta anche agli studenti delle scuole, si amplieranno le tematiche e si cercheranno nuovi canali di diffusione dell’evento.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso (PS). Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La legge 3/12/1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (*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 PS, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla legge 493/99, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al PS.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCAST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT.

Programmazione triennale

Nell'ambito del Programma Comunitario di Azione 2008-2013 nel campo della salute, i Governi di 22 Paesi membri dell'UE hanno sottoscritto un programma di azione congiunta con la CE per la prevenzione degli infortuni (*JAMIE: Joint Action on Monitoring Injuries in Europe*). L'azione era volta alla creazione di un sistema comune europeo per la sorveglianza degli infortuni, basato sull'espansione del sistema europeo di sorveglianza *Injury DataBase* (EU-IDB), detenuto dalla CE al fine della sua integrazione nel sistema statistico europeo gestito dall'EUROSTAT. L'incarico di realizzazione di queste attività in Italia è stato affidato dal Ministero della Salute all'ISS.

Poiché la prevenzione degli eventi accidentali e violenti richiede la disponibilità di sempre più adeguati sistemi di sorveglianza, in grado sia di fornire un attendibile quadro accidentologico su cui formulare appropriate strategie di prevenzione, sia di segnalare problematiche emergenti e di contribuire alla caratterizzazione di comportamenti e situazioni a rischio e di oggetti, infrastrutture e altri agenti potenzialmente pericolosi si è ritenuto necessario potenziare le capacità operative del sistema di sorveglianza SINIACA. Questo sulla base della sperimentazione positivamente conclusasi nel corso del 2011, nell'ambito del progetto europeo INTEGRIS (*Integration of European Injuries' Statistics*) di integrazione della sorveglianza italiana di PS degli infortuni domestici (SINIACA), stradali (DATIS – Dati incidenti stradali) e violenti (aggressione, auto-lesione) con il sistema delle SDO nell'ambito della rete europea EU-IDB di sorveglianza degli incidenti.

Pertanto, ad ulteriore integrazione dell'attività SINIACA 2009-2011 nel prossimo triennio la rete di rilevamento degli infortuni si avvarrà di un maggior numero di centri di PS distribuiti in area urbana, medio-urbana e rurale e operanti in 11 Regioni italiane: Valle d'Aosta, Piemonte,

Provincia autonoma di Trento, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Abruzzo, Molise e Sardegna.

L'attività del SINIACA consentirà l'attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'UE n. 2007/C 164/01, che prevede l'utilizzo dei dati esistenti a livello nazionale e regionale in materia d'infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, nonché quanto previsto dalla normativa vigente (legge 493/99), con attuazione delle linee di supporto delle azioni previste dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, di cui al paragrafo 3.2 (Area della Sicurezza), punti c) e a). Tali attività garantiranno la rilevazione e la conversione in formato europeo dei casi d'incidente domestico resi disponibili dai centri di PS collegati al sistema nonché un ulteriore ampliamento della sorveglianza anche ad altre tipologie d'incidente: stradali, intenzionali, avvelenamenti, intossicazioni e annegamenti.

La rete italiana dei centri di PS operanti nell'ambito del sistema SINIACA adotterà il *Minimum Data Set* (MDS) stabilito dal comitato di coordinamento del JAMIE. Sarà sperimentata l'adozione del *Full Data Set* (FDS) per la registrazione dei prodotti coinvolti in incidente. Al riguardo si utilizzerà un metodo di risposta semi-strutturata nel campo di descrizione a testo libero dell'incidente, previsto dal SINIACA. Ove questa modalità si rivelasse troppo onerosa, verrà sperimentato lo sviluppo un sistema di riconoscimento automatico di alcune specifiche categorie di prodotti di maggior interesse, a partire dal referto a testo libero dell'incidente. Tale procedura automatizzata è stata testata con successo dall'ISS (oltre l'85% dei casi classificati correttamente), per le sostanze caustiche, su un'ampia casistica pregressa di PS del SINIACA.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (EU-RL) e Nazionali (LRN) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Per ciascuno degli agenti patogeni e degli ambiti della sicurezza alimentare ritenuti prioritari, l'UE ha designato un EU-RL. Per costituire la rete dei laboratori, ciascuno Stato membro è tenuto a designare un LNR. Gli EU-RL riferiscono centralmente alla CE, mentre in periferia hanno la responsabilità del coordinamento tecnico e del supporto agli LNR.

Il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, presso l'SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso l'SPVSA sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- il *Community Reference Laboratory for Escherichia coli, including Verotoxigenic E. coli* (VTEC)
- il *Community Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal origin*.

Questi operano su incarico della DG SANCO della CE, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione dell'art. 33 del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *Escherichia coli*
- LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi
- LNR per il latte
- LNR per gli IPA
- LNR per gli additivi nei mangimi
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale
- LNR per i metalli pesanti negli alimenti
- LNR per le micotossine negli alimenti
- LNR per gli elementi inorganici negli alimenti di origine animale
- LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)

È compito degli EU-RL: fornire agli LNR supporto in merito ai metodi di analisi, organizzare test comparativi, organizzare corsi di formazione, fornire assistenza scientifica e tecnica alla Commissione, partecipare all'identificazione dei focolai di malattia attraverso lo studio degli isolati degli agenti patogeni, collaborare con i laboratori nei Paesi terzi e in via di sviluppo.

È compito degli LNR: collaborare con gli EU-RL, coordinare le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzare test comparativi tra i laboratori ufficiali nazionali, trasmettere all'autorità competente e ai laboratori nazionali ufficiali le informazioni fornite dagli EU-RL, offrire assistenza scientifica e tecnica all'autorità competente per l'attuazione dei piani di controllo.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento è l'operatività di un SGQ conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Il Dipartimento SPVSA è accreditato dal 2006 (accreditamento ACCREDIA n. 0779). Attualmente, gran parte delle attività ricadenti nelle competenze dei Laboratori di Riferimento sono comprese nell'SGQ. Nel 2011, il Dipartimento SPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

I Laboratori di Riferimento, in quanto referenti tecnico-scientifici del sistema e in virtù dei frequenti limiti nelle conoscenze scientifiche in merito agli ambiti di loro competenza, devono essere sostenuti da una qualificata attività di ricerca. L'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, il necessario sostegno della qualità delle funzioni di coordinamento e supporto al sistema. Il Dipartimento SPVSA esprime un elevato livello dell'attività di ricerca negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento.

L'elenco dei Laboratori operanti presso l'SPVSA comprende Laboratori di Riferimento sia nell'ambito infettivistico/microbiologico, sia in quello chimico, a dimostrazione dell'ampiezza delle competenze espresse dal Dipartimento. Qualificante per alcuni Laboratori di Riferimento, come quello per *E. coli* VTEC e per il *C. botulinum*, è la loro funzione di "cerniera" tra la medicina umana e quella veterinaria, fungendo da referenti anche per talune attività diagnostiche e di sorveglianza in campo umano.

Occorre considerare che, essendo l'attività dei Laboratori di Riferimento strettamente collegata a quella di produzione e analisi dei dati ai fini della valutazione del rischio, la coesistenza presso l'ISS di competenze nell'ambito della medicina umana, medicina veterinaria, protezione ambientale, sicurezza alimentare e nutrizione, fanno dell'ISS uno degli enti potenzialmente più avanzati a livello europeo nella capacità di interpretazione dei complessi fenomeni di esposizione dell'uomo agli agenti biologici e chimici e, conseguentemente, nella valutazione del rischio.

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EU-RL e degli LNR costituisce una delle rappresentazioni più efficaci e qualificanti di quello che dovrebbe essere il ruolo proprio dell'ISS quale organo centrale dell'SSN.

Programmazione triennale

Le attività degli EU-RL e degli LNR proseguiranno nel triennio 2012-2014, secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze, sempre in divenire, dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale in merito ai metodi analitici e diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, la produzione di materiali di riferimento, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute, in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EU-RL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EU-RL.

I Laboratori di Riferimento promuoveranno e parteciperanno a progetti di ricerca nei propri ambiti di competenza al fine di mantenere e promuovere il livello della propria autorevolezza scientifica e porla al servizio del sistema.

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione dell'SGQ dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento del Dipartimento SPVSA come provider di prove interlaboratorio (PT-provider), secondo le norme vigenti.

Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività dell'LNR per le infezioni da *E. coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stipiti di *E. coli* e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'ECDC per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività dell'LNR per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di un progetto di ricerca (Ricerca finalizzata 2009) mirato a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il CNRB proseguirà la sua attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Il complesso delle attività che verranno svolte dai Laboratori di Riferimento nell'interfaccia uomo/animale saranno programmate di concerto con il Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio al fine di impiegare i dati prodotti per indagare il reale impatto delle varie patologie, i fattori di rischio in causa e l'efficacia delle misure di controllo.

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping” prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto, 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 8/5/2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l’esercizio della vigilanza da parte dell’ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell’attività sportiva.

L’Istituto 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.

Programmazione triennale

Le attività previste nel prossimo triennio sono:

- 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 13/4/2001.
- 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 della Salute.
- 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 (NAS) dei Carabinieri che intervengono nell’azione di contrasto alla commercializzazione di sostanze dopanti.

OKkio alla SALUTE

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca (MIUR) e coordinato dall’ISS in collaborazione con le Regioni. Si tratta del primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con

strumenti e parametri uniformi, in accordo con la WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è stata effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (1.028 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le Regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le Regioni (tranne le province autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi (3,4% a livello nazionale).

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le Regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano). Grazie ai dati di prevalenza raccolti nel 2008-9, è stato possibile ridurre il campione necessario e sono quindi stati raccolti dati su 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2010 il 22,9% dei bambini è risultato in sovrappeso e l'11,1% è obeso (valori leggermente più bassi di quelli riscontrati nella prima raccolta: 23,2% e 12,0% rispettivamente). Le percentuali più alte si registrano nelle Regioni del sud. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari. Il 9% dei bambini non consuma la prima colazione e il 30% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 32% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina. Il 23% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura, mentre solo il 2% dei bambini supera le quattro porzioni giornaliere. Il 48% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

In media il 18% dei bambini campionati ha dichiarato di non aver praticato attività fisica nella giornata precedente l'indagine. È risultato che il 22% dei bambini effettua solitamente attività fisica per non più di un'ora a settimana e il 25% vi si dedica con continuità (da quattro a sette giorni). Oltre all'attività fisica, sono stati approfonditi alcuni comportamenti sedentari dei bambini, come guardare la TV e usare i videogiochi. Solo il 34% dei bambini trascorre meno di due ore al giorno davanti alla TV o giocando al computer, come raccomandato a livello internazionale, mentre il 7% dedica a queste attività cinque ore o più. Anche in questo caso si osserva un gradiente nord-sud e un'associazione con il livello di istruzione della madre. A livello nazionale la metà circa dei bambini (46%) è risultato avere una TV nella propria stanza.

I genitori sembrano sottovalutare il problema in quanto, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, circa una su quattro non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e, tra le madri di bambini non attivi fisicamente (ossia non impegnati in alcuno sport o gioco all'aperto, né in attività motorie a scuola nel giorno precedente l'indagine), una su due ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria sufficiente o più che sufficiente.

Il sistema di sorveglianza prevede una raccolta biennale e partecipa con i propri dati al progetto della WHO europea "*Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*". OKkio alla SALUTE permetterà di monitorare il fenomeno nel tempo e geograficamente e di promuovere interventi di prevenzione.

Programmazione triennale

Le attività previste nel corso del triennio sono:

- Conduzione della terza raccolta dati di OKkio alla SALUTE;
- Analisi dei dati relativi alla terza raccolta dati, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-9 e 2010;

- Pubblicazione dei risultati dello studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini (Zoom8), in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN);
- Partecipazione al progetto europeo “*WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative*”, con invio di un database della seconda raccolta e della terza raccolta per il confronto con gli altri Paesi partecipanti;
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari;
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti;
- Preparazione di report nazionali con i dati delle seconda e della terza raccolta per la diffusione dei risultati;
- Pubblicazione di articoli scientifici a livello nazionale e internazionale;
- Partecipazione a convegni e incontri per la diffusione dei risultati dei dati delle seconda e della terza raccolta;
- Formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel progetto;
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche);
- Preparazione di materiale di comunicazione per gli alunni della scuola secondaria;
- Raccolta delle esperienze attualmente in corso nel Paese per la prevenzione dell'obesità nei bambini;
- Revisione della letteratura scientifica sugli interventi per la prevenzione dell'obesità nei bambini e proposta di azioni da intraprendere.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono, ancora oggi, un grave problema sanitario e sociale che interessa circa due miliardi di persone nel mondo. È stato stimato che in Italia circa sei milioni di persone si ammalano di gozzo, ovvero più del 10% della popolazione. Inoltre, studi condotti negli ultimi 20 anni hanno messo in evidenza che nella popolazione giovanile residente in alcune aree del nostro Paese il gozzo può superare la prevalenza del 20%. Infine, dai dati ISTAT sui ricoveri ospedalieri del 2000, si rileva che ci sono quasi 30 mila ricoveri ordinari con diagnosi di gozzo semplice, cioè quasi 50 ricoveri ogni 100 mila abitanti, ed è stato stimato che l'impatto economico di questa malattia è di oltre 150 milioni di euro all'anno. Va inoltre sottolineato che, anche se nessun nuovo caso di cretinismo endemico sia stato segnalato negli ultimi 20 anni in Italia, il rilievo di difetti minori a livello neurologico e psichico è sempre più frequente. Per ciò che riguarda infine l'ipotiroidismo congenito, l'incidenza di questa patologia in Italia è di 1 caso su 2.000 nati vivi ed è comparabile con quella documentata nei Paesi privi di un'efficace iodoprofilassi. L'unica eccezione nel nostro Paese è rappresentata dalla Provincia autonoma di Bolzano dove la iodoprofilassi viene attuata con successo da oltre 20 anni e dove l'incidenza di ipotiroidismo congenito è molto più bassa, ovvero 1 caso su 5.000 nati vivi.

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.

In Italia l'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti dalla carenza di iodio. Successivamente alla promulgazione della legge è stato istituito presso l'ISS (Intesa Stato-Regioni del 26/2/2009, GU n. 75 del 31/3/2009) l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) con 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.

L'OSNAMI, oltre a svolgere un'attenta attività di monitoraggio su scala nazionale, rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: i) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'*intake* di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese; ii) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. In particolare, relativamente al primo punto, è importante sottolineare che ad oggi non esistono dati sull'*intake* di iodio in base ai consumi tipici della popolazione italiana. Tali informazioni consentirebbero di quantificare con buona approssimazione la quota di iodio fornita dall'alimentazione e quella fornita dall'utilizzo di sale iodato per soddisfare il fabbisogno quotidiano di iodio. Quest'ultimo, infatti, varia in funzione dell'età (adulti 150 µg/die; bambini 90 µg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 µg/die). Relativamente agli aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza dell'ormone tireostimolante (*Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale. Tale parametro, infatti, se non correttamente utilizzato, può risentire di numerosi *bias* dovuti alla metodologia impiegata per la sua determinazione e al fatto che i neonati pretermine, sempre più numerosi, presentano frequentemente un ritardato innalzamento del TSH per l'imaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza. Per tali motivi la WHO ha recentemente sottolineato l'esigenza di realizzare studi altamente rappresentativi che consentano di verificare la reale robustezza e l'utilità di questo parametro.

Programmazione triennale

La programmazione delle attività dell'OSNAMI nel prossimo triennio saranno essenzialmente finalizzate, oltre che ad una accurata attività di monitoraggio su scala nazionale, anche:

- alla quantificazione dell'*intake* di iodio attraverso la dieta a livello della popolazione, stratificando per sesso e per età, sulla base dei consumi alimentari tipici della popolazione italiana recentemente riportati dall'INRAN. Questo studio verrà condotto in collaborazione con il Dipartimento SPVSA;
- alla valutazione del TSH neonatale quale indicatore biologico sensibile agli effetti della esposizione alla carenza iodica in età fetale e neonatale, analizzando i fattori che possono influenzare negativamente la sua robustezza nell'azione di monitoraggio della iodoprofilassi. Lo studio sarà realizzabile grazie alla collaborazione dei Centri di Screening Neonatale attivi sul territorio nazionale, che già collaborano con l'ISS per la compilazione del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping e, recentemente, sul Progetto Naso Rosso;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.iss.it/ofad;
- prodotto e aggiornato le “Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo”;
- censito la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) e realizzato una banca dati su questi ultimi;
- aggiornato ogni anno le informazioni relative ai Centri Antifumo e diffuse le informazioni attraverso il sito dell'OssFAD;
- realizzato la pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo “Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco” (11 edizioni).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute, in particolare tra i giovani, in collaborazione con varie istituzioni (il MIUR, Ministero della Salute) nei tre settori di interesse – fumo, alcol, droga – e in quello del doping.

Programmazione triennale

Le attività programmate nel periodo 2012-2014 sono:

- organizzazione nella Giornata Mondiale contro il Tabacco promossa dalla WHO del Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale”;
- proseguimento delle attività del Telefono Verde Alcol, del Telefono Verde Anti-Doping, del Telefono Verde Fumo;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione dei Servizi di Telefono Verde Alcol, Anti-Doping e Fumo;
- aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) e realizzazione della pubblicazione sui Centri Antifumo dal titolo “Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco” e relativa diffusione;
- aggiornamento delle banche dati presenti sul sito dell'OssFAD e relative alle strutture per il fumo, alcol e droga;
- riorganizzazione e aggiornamento continuo del sito web www.iss.it/ofad al fine di migliorare la diffusione delle conoscenze scientifiche;
- 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 un'attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità competente italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TES come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta, compatibilmente con la regolamentazione interna dell'ente.

Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede di mantenere le procedure aderenti con continuità agli aggiornamenti comunitari.

Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnati sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

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 (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 l'ex Laboratorio di Ingegneria Biomedica, 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 (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.

Programmazione 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, aggiornandolo con gli allegati delle direttive necessari a rispondere ai nuovi clienti dell'ISS.

- Permettere al 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 della Salute.
Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.
- 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.
- Mettere a punto 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*.
- Aggiornare il tariffario ed eventuale messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS collaborando con le appropriate competenze dell'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, anca).

Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite ViRale (PITER)

PITER è la piattaforma che il Dipartimento del FARM dell'ISS, in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), con la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e altre società scientifiche, ha costituito per studiare in una coorte nazionale di pazienti affetti da HCV l'applicazione dei nuovi farmaci in grado di controllare/risolvere l'infezione dal virus dell'epatite C, i cosiddetti *direct acting antiviral* (DDA). È materia di discussione se queste nuove terapie miglioreranno le percentuali di cura nei pazienti infettati dal virus C e la mancanza di dati, in particolare nei diversi contesti socio-sanitari del nostro Paese, deve essere rapidamente colmata. PITER predisporrà studi, ricerche e analisi sull'esito delle nuove terapie selezionando, negli opportuni centri ospedalieri, le popolazioni di pazienti da avviare alla terapia innovativa. Intendiamo, quindi, rispondere a domande chiave correlate alla fisio-patologia della malattia, ai marcatori correlati alla risposta alle terapie e alla progressione della stessa, allo scopo di fornire informazioni scientifiche ai decisori politici. In sostanza, gli obiettivi principali di PITER consistono nel migliorare la situazione clinica (fino alla eradicazione del virus) dei pazienti infettati da HCV, valutando la qualità, l'appropriatezza e l'equità d'accesso alle cure. PITER si propone, inoltre, di fornire alle istituzioni nazionali e regionali gli elementi scientifici per prendere decisioni, iniziative, campagne specifiche di natura regolatoria e di politica sanitaria.

Dallo studio della coorte reclutata nell'ambito di PITER intendiamo in particolare affrontare i seguenti aspetti specifici: i) monitorare nei diversi protocolli sperimentali gli effetti secondari e l'adesione alle terapie, ii) determinare il dosaggio dei vari farmaci, tenendo conto delle differenze di genere e condizione fisiologica, la durata della terapia nei diversi protocolli, la resistenza e le modalità per impedirne l'insorgenza, l'impatto delle terapie nei diversi contesti

genotipici dell'ospite, le modalità di mantenimento della terapia attualmente in uso (*Standard of Cure – SoC*, basata su interferoni di tipo I peghilati e ribavirina).

Programmazione triennale

Ci si aspetta che il progetto progressivamente e in maniera dinamica raggiunga i seguenti obiettivi: i) ridurre ad una singola somministrazione la terapia antivirale; ii) estenderle l'uso su tutti i genotipi virali; iii) ottenere la sicurezza di ogni protocollo sperimentale; iv) impedire l'insorgenza della resistenza virale; v) determinare il percorso terapeutico da intraprendere nel caso ci sia mancata risposta alla terapia, attraverso protocolli di cura alternativi; vi) raggiungere l'eradicazione virale in maniera permanente (risposta virologica persistente, *Sustained Viral Response – SVR*) e nel minor tempo possibile, fino all'eradicazione nella totalità dei pazienti trattati; vii) comprendere il rapporto costo-efficacia per raggiungere il massimo accesso alle terapie in un quadro di appropriatezza nell'utilizzo dei nuovi farmaci.

PITER è essenzialmente basato sulla collaborazione dei più importanti centri clinici epatologici e infettivologici italiani (da 24 a 30). La piattaforma, quindi, agisce con un approccio chiaramente translazionale combinando lo sviluppo di nuovi metodi per la determinazione di marcatori indicativi nell'iter terapeutico con la diretta osservazione clinica della terapia. In sostanza, i risultati sono trasferibili con estrema semplicità perché derivati, in condizioni altamente controllate, ai centri clinici di eccellenza. PITER sarà, inoltre, guidato scientificamente da un comitato che avrà nei suoi obiettivi precisi la massima trasferibilità anche attraverso la produzione di documenti basati sulla sperimentazione clinica, che hanno lo scopo di aiutare la definizione di protocolli e linee guida.

È stato richiesto finanziamento attraverso il bando per la ricerca finalizzata del Ministero della Salute e il bando sulla ricerca indipendente dell'AIFA.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca “Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta”, approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dallo IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 dello IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Programmazione triennale

La prevenzione dei rischi da eccessiva esposizione alla radiazione UV è un tema di grande rilevanza sanitaria che dovrà essere ulteriormente sviluppato e arricchito nel nostro Paese anche considerate le raccomandazioni che la WHO rivolge a governi e autorità sanitarie dei Paesi ad elevato sviluppo economico. Si ritiene di dover analizzare ai fini delle proposte di prevenzione, tutti i comportamenti e le situazioni di esposizione a maggior rischio sia rispetto alla sorgente principale, il sole, sia rispetto alle varie sorgenti artificiali.

Si prevede, in particolare, di instaurare collaborazioni scientifiche con altri enti di ricerca sia per la caratterizzazione del rischio, compresa la valutazione delle esposizioni, sia in relazione alla prevenzione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni alla radiazione UV, con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione solare.

Tali collaborazioni riguarderanno in particolare il monitoraggio delle apparecchiature per l'abbronzatura artificiale per quanto riguarda la diffusione del loro utilizzo, le modalità e i livelli di esposizione, sia in relazione a quelle operate da addetti nei centri estetici, che ricadono nell'ambito di applicazione di un recente decreto che impone nuovi obblighi per gli operatori (non garantendo tuttavia l'innocuità di tali apparecchiature), sia a quelle che è possibile acquistare, e utilizzare, privatamente.

Si valuterà la possibilità di effettuare indagini volte a monitorare la prevalenza di questa esposizione in diverse categorie di soggetti (studenti, lavoratori, sportivi ecc.), e inoltre sarà valutata la possibilità, tramite opportuni modelli di indagine, di ricercare alcune conseguenze immediate dell'esposizione a questi agenti, quali eritemi e scottature, che possono essere considerate indicatori precoci del rischio di alcune patologie neoplastiche cutanee quali il melanoma e il carcinoma basocellulare. Si intende, inoltre, predisporre del materiale informativo sia per gli operatori sia per il pubblico, quest'ultimo spesso oggetto di messaggi contrastanti su rischi e benefici connessi alle esposizioni alla radiazione UV naturale e artificiale.

Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri

La mortalità evitabile è un'acquisizione scientifica consolidata e si definisce classicamente come la mortalità dovuta a cause rispetto alle quali vi sono robuste evidenze scientifiche di interventi di prevenzione, diagnostica e terapia capaci di "evitare" (nel senso di contrastare e ridurre al massimo) il numero di decessi da esse provocati.

La mortalità evitabile si distingue in tre categorie, a seconda del tipo di intervento in grado di contrastare le varie cause:

- evitabile con interventi di prevenzione primaria (es. il tumore al polmone attraverso la lotta al tabagismo)
- evitabile attraverso interventi di prevenzione secondaria (es. il tumore al collo dell'utero attraverso la diffusione di screening per la diagnosi precoce)
- evitabile attraverso interventi di igiene e assistenza sanitaria (es. le gravi patologie cardiache che si giovano di tempestivi interventi di soccorso).

La mortalità evitabile rappresenta un interessante indicatore che consente di misurare e confrontare i periodi di vita persi per cause prevenibili e può fornire un utile contributo ai fini della programmazione di interventi di sanità pubblica.

L'ISS, attraverso il suo Ufficio di Statistica, è da tempo impegnato nello studio della mortalità evitabile. Tale attività di ricerca si è avvalsa di una proficua collaborazione multidisciplinare e inter-istituzionale: l'Università di Tor Vergata (Cattedra di Igiene), l'ISTAT, il Ministero della Salute e la Nebo Ricerche.

Lo studio, chiamato in acronimo ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) si è proposto di descrivere il quadro demografico, la mortalità evitabile e i ricoveri avvalendosi di rigorosi metodi scientifici, applicati ai dati ufficiali resi disponibili dall'ISTAT e dal Ministero della Salute.

Lo studio si è già svolto in tre fasi e ha dato luogo a tre corposi volumi (Atlante ERA 2006 – Mortalità evitabile e contesto demografico per USL, Atlante ERA 2007 – Mortalità Evitabile per Genere ed USL, Atlante ERA 2008 – Schede di Dimissione Ospedaliera per Genere ed USL) che hanno fornito una descrizione demografica, di mortalità e dei ricoveri che muove da un sintetico quadro nazionale, prosegue con una visione di insieme regionale, viene approfondito attraverso le mappe provinciali e si conclude con l'analisi per ciascuna delle quasi 200 ASL italiane.

I fase dello studio

Nella prima fase lo studio ha seguito l'indicazione classica della mortalità evitabile, analizzando i decessi nella fascia di età 5-69 anni.

Nonostante negli ultimi anni la situazione della mortalità evitabile stia costantemente migliorando (non a caso l'Italia è uno dei Paesi più longevi al mondo), ancora nel 2002, anno analizzato nell'Atlante 2006, quasi 70 mila persone sono morte per cause evitabili, come dire che un morto ogni dieci di quell'anno aveva tra 5 e 69 anni di età e la causa di morte era fra quelle che la letteratura scientifica riconosce come comprimibile con azioni preventive adeguate.

II fase dello studio

Nella seconda fase si è effettuata un'evoluzione e un approfondimento alla luce di due importanti elementi di cui le politiche attinenti alla salute nel nostro Paese debbono tenere conto: l'allungamento della vita media e le differenze di genere: i risultati sono dunque riferiti alle età 0-74 anni e ad uomini e donne.

Uomini e donne si differenziano nettamente nella caratterizzazione delle cause di morte contrastabili. Gli uomini muoiono soprattutto per tumori maligni dell'apparato respiratorio (circa 16.200 decessi nel 2002) e per malattie ischemiche del cuore (15.600 decessi), seguiti dai decessi per tumore dell'apparato digerente e per incidente (circa 10.000 decessi per ciascuna delle due cause). Diverso è il quadro per il genere femminile, dove spiccano i *big killer*, ovvero i tumori maligni del seno e dell'apparato riproduttivo (circa 8.000 decessi). Altre cause rilevanti sono i tumori maligni dell'apparato digerente, le malattie ischemiche e le malattie cerebrovascolari (circa 5.000 decessi ciascuna).

Si evidenzia dunque che per entrambi i generi, e soprattutto per gli uomini, sono appropriate le iniziative di prevenzione primaria, mentre per le donne è anche opportuno estendere le iniziative di screening, quali quelle riguardanti le mammografie e i pap-test.

III fase dello studio

Il fenomeno della mortalità evitabile rappresenta la punta dell'iceberg della situazione dello stato di salute delle popolazioni e dunque il Progetto si propone di integrare l'informazione sulla mortalità analizzando un nuovo "universo" di informazioni sanitarie, costituito dalle SDO. Nella piena consapevolezza che le SDO contengano dati non raccolti con finalità epidemiologica, ma che si inseriscono piuttosto in processi di natura amministrativo-contabile, si ritiene tuttavia che l'analisi dei ricoveri per diagnosi fornisca un quadro ampio e articolato dell'ospedalizzazione, fenomeno di grandissimo rilievo per la sanità pubblica, sia per l'importanza delle patologie per

le quali si ricorre a questo servizio, sia per il consistente impegno finanziario che le varie realtà territoriali della sanità dedicano alle strutture ospedaliere.

La disseminazione dei risultati: i convegni e il sito web

In primo luogo gli Atlanti sono stati presentati nel corso di tre convegni scientifici, che si sono svolti presso l'ISS e hanno visto, negli anni, la partecipazione di figure istituzionali, studiosi e operatori di sanità pubblica.

Per consentire una disseminazione dei risultati ampia e agevole, è stato particolarmente curato il sito web (www.atlantesanitario.it). Esso contiene tutti gli Atlanti scaricabili direttamente, i valori di tutti gli indicatori calcolati, le indicazioni bibliografiche.

Programmazione triennale

Nell'anno 2012 l'attività del Progetto ERA, se sarà finanziata adeguatamente, si svilupperà in due filoni:

- Arricchimento delle funzionalità dell'applicativo ERAweb
L'applicativo ERAweb rappresenta un importante strumento per l'analisi dei dati oggetto di studio nel Progetto ERA: la mortalità e i ricoveri ospedalieri, con un sistema di menu e tendine molto *user-friendly* e versatile. Contiamo di implementare ulteriori funzionalità, sia in termini di analisi e confronti che si possono svolgere, sia di interfaccia ancora più immediata che di ricchezza di rappresentazioni grafiche.
- Mortalità evitabile
Dopo due Atlanti dedicati ai ricoveri, nel 2011 si avvierà la fattibilità di un ritorno allo studio della Mortalità Evitabile. In esso si dovrà tenere conto in primo luogo dell'epocale passaggio, nella codifica dei dati sui decessi, dalla Nona alla Decima Versione della Classificazione Internazionale delle Cause di Morte (ICD-10).

Nel 1990, nel corso della 43^a Assemblea della WHO, è stata approvata la decima Revisione della Classificazione (ICD-10).

In Italia la ICD-10 è stata adottata per la prima volta per codificare la mortalità dell'anno 2003.

Molte e importanti sono le differenze tra le due versioni (ICD-9 e ICD-10), di seguito sintetizzate:

- Struttura formale dei codici: da numerici ad alfanumerici
La versione 10 è caratterizzata da 20 categorie a tre caratteri: una lettera (in alfabeto inglese: dalla A alla T, dalla V alla Y, la U è stata saltata per avere spazio in prossime revisioni) + due cifre.
Esiste poi una Classificazione Analitica con sottocategorie di quattro caratteri: una lettera + due cifre separate dal punto + una cifra.
- Aumento dei settori nosologici
I settori nosologici passano da 17 a 20: il settore "Malattie del sistema nervoso e organi dei sensi" è stato suddiviso in "Malattie del Sistema Nervoso" (lettera G); "Malattie dell'occhio e degli annessi oculari" e "Malattie dell'orecchio e dell'apofisi mastoide" (entrambe lettera H).
Vi è stato un importante aumento delle voci: da circa 5.000 a oltre 12.000.
- Spostamento di alcune condizioni morbose da un settore nosologico ad un altro
Ecco alcuni esempi: l'Attacco Ischemico Transitorio (*Transient Ischemic Attack*, TIA) che in ICD-9 è classificato tra le "Malattie del Sistema Circolatorio", nei "Disturbi Circolatori dell'Encefalo", in ICD-10 passa tra le "Malattie del Sistema Nervoso".

Lo “Shock Settico”, in ICD-9 tra i “Sintomi, Segni, Stati Morbosi Mal Definiti”, in ICD-10 diventa “Setticemia Non Specificata tra le Malattie Infettive e Parassitarie”.

È inoltre da segnalare il cambio di impostazione per gli incidenti da trasporto: in ICD-9 classificati per caratteristiche del veicolo coinvolto in ICD-10 per caratteristiche della persona che subisce l'incidente.

- Introduzione di condizioni morbose prima non classificate in modo specifico
Il caso più eclatante è costituito dall'AIDS, codificato in ICD-9 con il codice 279.1, corrispondente al “Deficit dell'Immunità Cellulare”, nel settore “Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione e del Metabolismo e Disturbi Immunitari” e con la ICD-10 propriamente collocato, come “Malattia da Virus della Immunodeficienza Umana” nel settore “Malattie Infettive e Parassitarie”, con cinque categorie e varie sottocategorie, a seconda della classe di malattia a cui l'HIV dà luogo. Trova ora una sua codifica specifica anche l'Epatite C: acuta e cronica.
- Maggior dettaglio nella classificazione di numerose condizioni morbose
Citiamo due esempi, di particolare rilievo in sanità pubblica: il “Diabete Mellito”, e la “Malattia di Alzheimer”.

Alla luce delle differenze che esistono tra le due ultime versioni della ICD, gli organismi internazionali e nazionali si sono posti il problema di valutarne l'impatto sulle proprie serie storiche di mortalità. A tale scopo sono stati condotti studi di comparazione, anche detti di *bridge coding*.

Essi consistono nell'estrarre un campione probabilistico dalla popolazione dei decessi avvenuti in un certo Paese in un dato anno, codificare le cause di morte secondo le due versioni e confrontare i risultati. Eurostat (l'organizzazione statistica della CE) ne ha raccomandato la conduzione e in Italia lo studio di comparazione è stato svolto dall'ISTAT.

Sub iudice ai finanziamenti, l'affrontare queste tematiche e l'impatto che esse hanno sullo studio della Mortalità Evitabile, e l'aggiornamento ai dati più recenti (l'ultimo Atlante che si è occupato della mortalità riguardava i dati del 2002) saranno le attività da svolgere nel futuro. In mancanza di finanziamenti appositi il Programma sarà sospeso *sine die*.

Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma “Guadagnare Salute”

Il programma “Guadagnare Salute. Rendere facili le scelte salutari”, promosso dal Ministero della Salute e approvato con il DPCM del 4 maggio 2007, si propone di facilitare i singoli cittadini nella scelta di stili di vita salutari attraverso accordi e iniziative integrate intersettoriali. In linea con gli orientamenti della WHO (programma “Gaining Health”) prevede la programmazione di interventi, concertati fra istituzioni e governo, a tutela della salute pubblica per una trattazione globale dei principali fattori di rischio (fumo, alcol, scorretta alimentazione e inattività fisica), nonché azioni regolatorie e strategie intersettoriali per modificare l'ambiente di vita.

Parte fondamentale del Programma è lo sviluppo di attività di comunicazione e formazione volte a ridurre comportamenti a rischio, promuovere stili di vita salutari e costruire una rete tra i soggetti coinvolti (operatori sanitari/non sanitari e i diversi soggetti sociali) che valorizzi e integri le iniziative già presenti sul territorio.

In tale ottica si sviluppa il progetto “Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma Guadagnare Salute” (PinC), avviato il 4 agosto 2008 e coordinato dal CNESPS dell’ISS che sostiene il programma “Guadagnare Salute” attraverso iniziative di comunicazione e formazione di tipo partecipativo rivolte sia alla popolazione generale o a target specifici, sia agli operatori sanitari e non sanitari, figure chiave nel rapporto con i cittadini.

In linea con l’ottica intersettoriale del programma “Guadagnare Salute” il progetto si sviluppa attraverso il coinvolgimento di istituzioni sanitarie e non sanitarie e di partner presenti nella società civile (associazioni, volontariato, sindacati, produttori e distributori). Inoltre valorizza le informazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza per l’elaborazione di messaggi efficaci finalizzati alla promozione di stili di vita salutari e si propone di potenziare le competenze dei cittadini e degli operatori funzionali alla promozione della salute. Infatti l’obiettivo generale del progetto è attivare processi di consapevolezza e di empowerment per scelte di vita salutari sia a livello individuale che a livello di comunità.

Coerentemente con l’approccio partecipativo, che supera l’idea di comunicazione intesa solo come processo unidirezionale di divulgazione di messaggi attraverso campagne medianiche, la progettazione del piano di comunicazione si propone di raggiungere in modo capillare, a livello nazionale, regionale e locale, molteplici soggetti (target), con iniziative di comunicazione concordate e integrate che prevedono il coinvolgimento di istituzioni intersettoriali. Particolare attenzione è riservata al raccordo con altre iniziative esistenti in tema di informazione e promozione della salute, soprattutto se sviluppate in coerenza con gli obiettivi di “Guadagnare Salute”, da amministrazioni centrali e locali anche di settori diversi da quello specificamente sanitario.

Il piano di comunicazione comprende i punti di seguito specificati: realizzazione di interventi informativi/comunicativi verso gli operatori e gli altri portatori di interesse, a sostegno dell’attività di comunicazione rivolta alla popolazione generale; realizzazione di campagne mediatiche e realizzazione di materiale informativo rivolte alla popolazione generale e a gruppi specifici in particolare donne e adolescenti; realizzazione di uno spazio virtuale (web) dedicato al programma “Guadagnare Salute”, nell’ambito dei siti web di uno dei partner istituzionali coinvolti; valutazione.

Il piano di comunicazione è integrato da un piano di formazione rivolto a operatori sanitari e non sanitari che prevede percorsi didattici misti, in cui moduli formativi a distanza, finalizzati all’apprendimento/perfezionamento delle conoscenze sulle aree tematiche del programma “Guadagnare Salute”, si completano con moduli formativi in presenza residenziali, finalizzati all’apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di counselling per la promozione di stili di vita salutari.

I moduli formativi a distanza sono rivolti a tutte le “figure chiave” sanitarie e non sanitarie coinvolte in attività di promozione di stili di vita salutari e sono supportati da quattro dossier che fanno il punto sulla letteratura più aggiornata riguardo i quattro temi di “Guadagnare Salute”.

I moduli formativi in presenza sono rivolti a referenti regionali in grado di poter riproporre il corso nel proprio contesto, locale o regionale. Si considera, infatti, di fondamentale importanza per gli operatori impegnati sul territorio in attività di prevenzione e promozione della salute, approfondire le conoscenze sulla pianificazione delle strategie di comunicazione sui fattori di rischio modificabili e acquisire e/o perfezionare le competenze comunicativo-relazionali essenziali per l’attivazione di processi decisionali autonomi e responsabili nei cittadini e per il loro coinvolgimento in scelte a favore della salute individuale e collettiva. Inoltre nell’ambito del piano formativo il progetto ha previsto la sperimentazione dell’attività di formazione tra pari sulle life skill nella scuola secondaria superiore.

L'implementazione di tale progetto costituisce un tassello chiave per sostenere la diffusione e l'utilizzo dei dati della sorveglianza epidemiologica di popolazione e per "agganciare" l'informazione alle azioni di prevenzione e promozione della salute in sanità pubblica. Esso rappresenta, inoltre, un'occasione importante di coinvolgimento e partecipazione degli operatori sanitari e non sanitari, creando scambio e condivisione su tutto il territorio nazionale.

Il gruppo di lavoro presso il CNESPS ha sviluppato durante l'anno una parte significativa del progetto PinC completando il protocollo tecnico del progetto esecutivo e la revisione di articoli scientifici e manoscritti pubblicati sulla letteratura nazionale e internazionale a sostegno di evidenze, teorie e metodi cui riferirsi nelle fasi di programmazione e svolgimento delle attività progettuali.

Si è concretizzato il processo di coordinamento con altri progetti aventi come oggetto le aree tematiche del programma "Guadagnare Salute" sia all'interno del CNESPS sia all'esterno con l'obiettivo di favorire la conoscenza del progetto e di proporre possibili sinergie e interazioni. Si è attivato un tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche" che vede la partecipazione di alcune Regioni (Toscana, Emilia Romagna, Veneto) e del Centro di Documentazione per la Promozione della Salute (DORS).

È stata realizzata la collaborazione con il progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni) OKkio alla SALUTE e con il Sistema di Sorveglianza PASSI attraverso lo svolgimento di attività di formazione sulla pianificazione della comunicazione e sulla progettazione e valutazione di strumenti di comunicazione rivolta ai Referenti/coordinatori regionali e ai coordinatori ASL, al fine di sostenere la comunicazione dei risultati della sorveglianza.

Nell'ambito della collaborazione con OKkio alla SALUTE sono stati realizzati materiali didattico-informativi (Canguro Saltalacorda) per favorire l'adozione e il mantenimento di uno stile di vita sano nei bambini in età scolare. Il kit comprende: un totem da collocare all'ingresso delle scuole, per fornire informazioni e indicazioni su sana alimentazione e vita attiva non solo ai bambini, attratti dall'immagine del canguro, ma a tutti coloro che frequentano il contesto scolastico; un poster composto da otto schede, da utilizzare in classe per fornire alcuni messaggi chiave (per esempio sull'uso moderato di TV e videogiochi), supportando gli insegnanti a stimolare l'interesse dei bambini e ad approfondire le tematiche illustrate; un poster per gli ambulatori pediatrici che, attraverso i messaggi del Canguro pediatra, mira a stimolare la riflessione dei genitori sullo stato ponderale e sulle abitudini di vita dei figli, sollecitandoli ad approfondire i diversi temi con il pediatra.

Sono state completate le procedure amministrative per l'espletamento della gara europea attraverso la quale, nel mese di ottobre 2010, è stato aggiudicato alla RTI AB Comunicazioni Srl – Brand Portal un servizio, coordinato e monitorato dal CNESPS, che prevede la realizzazione di interventi comunicativi e di supporto rivolti ad operatori sanitari e non sanitari e ad altri portatori di interesse compresi target specifici della popolazione. Sono stati avviati gli incontri tra gruppo tecnico dedicato al progetto e RTI AB Comunicazioni Srl – Brand Portal per la rimodulazione del piano strategico di comunicazione. È stato definito il piano formativo che prevede percorsi didattici misti, in cui moduli formativi a distanza, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle conoscenze sulle aree tematiche del programma "Guadagnare Salute", si integrano con moduli formativi in presenza residenziali, finalizzati all'apprendimento/perfezionamento delle competenze di progettazione delle attività di comunicazione e di counselling per la promozione di stili di vita salutari.

Il progetto PinC è stato presentato in Convegni, meeting e incontri.

Programmazione triennale

Si prevede di completare la distribuzione dei materiali realizzati in base alle esigenze regionali.

È prevista un'ulteriore distribuzione dei materiali realizzati nell'ambito della collaborazione con il progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni) OKkio alla SALUTE (materiali didattico-informativi "Canguro Saltalacorda" trasformati in poster e poster per gli ambulatori pediatrici).

Sarà realizzata la distribuzione dei materiali concordati con gli MMG, i farmacisti e con la COOP (pieghevoli, poster) utilizzando anche le loro riviste. In particolare con la COOP saranno organizzati specifici eventi per la distribuzione.

Per il 21 e 22 giugno 2012 è programmata la seconda importante manifestazione nazionale nell'ambito delle attività del programma "Guadagnare Salute" "Le sfide della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio" ospitata nel Campus di San Giobbe dell'Università Ca' Foscari Venezia. L'evento è promosso dal Ministero della Salute, dalla Regione del Veneto, dall'Università Ca' Foscari Venezia e dall'ISS ed è coordinato dal progetto PinC.

A distanza di quasi tre anni dall'evento organizzato nella Regione Campania focalizzato sull'importanza dei dati della sorveglianza di popolazione, questo secondo incontro intende affrontare le sfide originate dalla programmazione e implementazione degli interventi di promozione della salute.

Il gruppo dedicato al progetto curerà il coordinamento degli aspetti scientifici, organizzativi, grafici e amministrativi della manifestazione.

Sarà completata la formazione a distanza e saranno realizzati i pacchetti formativi sulla Comunicazione per la promozione della salute e sul counselling per la promozione di stili di vita salutari.

Saranno sviluppate le attività del tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche" e promosse in contesti appropriati.

Verranno diffusi tramite il sito e distribuiti in formato cartaceo i materiali di comunicazione (i quattro "Focus paper") realizzati nell'ambito della collaborazione con la sorveglianza HBSC (Health Behaviour in School-aged Children – Comportamenti collegati alla salute in ragazzi di età scolare), verrà inoltre completata la sperimentazione dell'Open mind con la collaborazione dei referenti regionali e sarà effettuata la distribuzione nelle scuole medie inferiori (terza media) e nel biennio delle scuole superiori.

Saranno concordati materiali di comunicazione nell'ambito della sorveglianza Passi D'Argento.

Sarà riorganizzato il sito web guadagnaresalute.it e saranno sviluppati gli argomenti.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è 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. Negli anni recenti, oltre il 2006, nuovi fondi per il finanziamento dei progetti non sono stati stanziati. Nell'ultimo Programma Nazionale, in linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, i fondi sono stati ripartiti tra 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. La valutazione delle proposte di ricerca è stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

L'articolazione del VI Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

- *Call for proposal*
 - 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
 - 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
 - 3) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
 - 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.
- 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
- *Call for proposal – AIDS sociale*
 - 1) Aspetti psicosociali

Programmazione triennale

Dal 2009 e per gli anni a seguire la stesura del bando del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS è stata prerogativa del Ministero della Salute, mentre l'ISS ha continuato a svolgere il ruolo di coordinamento scientifico e di gestione amministrativa.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico è un programma di ricerca traslazionale volto 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 centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS.

Uno dei progetti inclusi nel programma riguarda lo sviluppo di un test *in vitro* predittivo della sensibilità al trattamento chemioterapico combinato da impiegare inizialmente nel carcinoma ovarico alla seconda linea di trattamento. Il test sarà valutato in uno studio clinico di fase II in pazienti che non abbiano risposto alla terapia con platino e che saranno randomizzate tra un trattamento di seconda linea standard o il farmaco dotato di maggiore attività nel test *in vitro*. Si cercherà inoltre di sviluppare linee di cellule staminali da campioni chirurgici di carcinoma dell'ovaio che saranno utilizzate per studiare la biologia di queste cellule e individuare nuovi potenziali bersagli e agenti terapeutici. In questo progetto sarà anche valutato il coinvolgimento di vie di segnale cellulare mediante lo studio dei profili di fosforilazione delle proteine appartenenti ad un numero elevato di vie di segnale con tecnologia *reverse phase*. L'individuazione di efficaci protocolli terapeutici avrebbe importanti ripercussioni sulla possibilità di trattare pazienti destinate con frequenza elevata ad una progressione della malattia.

Un approccio alternativo è rappresentato dalla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione, inoltre, di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale, può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.

Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di cellule staminali tumorali derivate da glioblastomi umani. Saranno studiati, in particolare, i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori e un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Un ulteriore approccio è volto a valutare il possibile impiego antitumorale di farmaci già impiegati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche. Si valuteranno gli effetti degli inibitori di pompe protoniche e di inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H⁺ all'interno della cellula. Si propone quindi di valutare l'effetto dell'utilizzo di farmaci di questa classe già ampiamente utilizzati nell'uomo in diversi modelli *in vitro* e *in vivo* di crescita tumorale. In maniera analoga saranno studiati inibitori non nucleosidici di retrotrascrittasi impiegati nella terapia dell'infezione da HIV. È stato, infatti, dimostrato che cellule non differenziate e cellule trasformate mostrano un'attività retrotrascrittasi endogena che potrebbe svolgere un ruolo nel controllo della proliferazione e del differenziamento.

Programmazione 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.

Il progetto sul carcinoma dell'ovaio procederà con l'arruolamento delle pazienti e l'assegnazione ai bracci di trattamento. Si prevede inoltre di sviluppare linee di cellule da carcinoma dell'ovaio e di valutarne le caratteristiche di staminalità mediante test *in vitro*, fenotipo di membrana, comportamento in cultura, e per la capacità di indurre la formazione di tumori in modelli in animali immunodeficienti. Sarà poi studiato il profilo di attivazione delle linee ottenute e degli xenograft da esse indotti effettuando *phosphoproteomic reverse assay* da lisati cellulari o campioni micro dissezionati.

Per quanto riguarda la generazione di anticorpi monoclonali verso le cellule staminali tumorali, sarà continuato lo studio già iniziato di caratterizzazione dei cloni che riconoscono le cellule staminali di carcinoma del colon-retto selezionati nelle precedenti fasi di screening valutandone il comportamento su preparati per immunostochimica e in test funzionali *in vitro*. Si estenderà l'attività anche alla ricerca di cloni producenti anticorpi specifici verso cellule staminali di carcinomi non a piccole cellule del polmone.

Sarà studiato il ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA nel glioblastoma utilizzando vettori codificanti per sequenze interferenti con i messaggeri di proteine coinvolte nella riparazione. Per lo studio saranno utilizzate le linee di cellule staminali di glioblastoma sviluppate nel Dipartimento EOMM. Le cellule modificate ottenute saranno valutate *in vitro* e *in vivo* con trapianto ortotopico in animali immunodeficienti.

Sarà messa a punto la metodica per la purificazione e la caratterizzazione degli esosomi dal supernatante di culture di linee cellulari neoplastiche e dal plasma di soggetti normali e affetti da diversi tipi di neoplasie maligne che sarà ottenuto nel corso delle collaborazioni esistenti con centri clinici. I profili di microRNA saranno determinati mediante *microarray*.

Gli inibitori di pompa protonica e di retrotrascrittasi saranno valutati inizialmente su un pannello di linee cellulari di melanoma sia isolatamente sia in combinazione. La sperimentazione sarà poi effettuata anche in modelli animali di melanoma e di carcinoma della mammella utilizzando i farmaci isolatamente o in associazione con diversi schemi di sequenzialità.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS (RAIDS) presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS.

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è 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 RAIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottototale dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno 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.

In data 31/3/2008 (GU n. 175 del 28/7/2008), 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. In seguito alla pubblicazione del decreto, molte Regioni hanno istituito un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, unendosi ad altre Regioni e Province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere dati, inviandoli periodicamente al COA.

Nel 2010 tutte le Regioni italiane, ad eccezione della Regione Sardegna, hanno istituito un sistema di sorveglianza regionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV. La popolazione residente nelle Regioni che hanno attivato un sistema di sorveglianza HIV rappresenta il 97,8% della popolazione residente in Italia.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 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 sottotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Continuerà il lavoro di sviluppo di modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV e per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV. Inoltre, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (il Workbook, *Estimation and Projection Package* – EPP e Spectrum) sarà possibile non solo stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia ma anche fare proiezioni di possibili scenari e prevedere l'andamento futuro dell'epidemia.

In seguito al grande aumento di cittadini stranieri nel nostro Paese, è stato programmato uno studio per analizzare i dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi alla popolazione straniera e per valutare le reali dimensioni dell'infezione in questa popolazione. Saranno pertanto calcolati i tassi standardizzati per sesso ed età degli stranieri con infezione da HIV e verranno confrontati con quelli della popolazione italiana.

Negli ultimi anni, molti Paesi europei segnalano un aumento dei nuovi casi di HIV tra maschi omosessuali, alcuni inconsapevoli anche di aver avuto un comportamento a rischio. Per questo motivo è stato predisposto uno studio in collaborazione con altri Paesi europei per raccogliere informazioni attendibili sulla prevalenza di HIV/Sifilide/HBV/HCV e di comportamenti a rischio, mediante l'utilizzo di metodi non invasivi (test su fluido orale) e di un questionario. Scopo dello studio sarà anche quello di applicare alla realtà italiana le indicazioni e i criteri stabiliti da UNAIDS e WHO per i sistemi di sorveglianza di seconda generazione e per gli indicatori della Sessione Speciale dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (*United Nations General Assembly Special Session*, UNGASS).

È stata, inoltre, programmato uno studio per raccogliere informazioni sulle caratteristiche (socio-demografiche, comportamentali, cliniche, viro-immunologiche, terapeutiche) delle persone che vivono con infezione da HIV/AIDS in Italia, che coinvolgerà alcuni centri clinici. Questi dati permetteranno di ottenere un dato di prevalenza reale e globale nel nostro Paese per

poter stabilire quali sono i gruppi di popolazione che sono maggiormente esposti ad un rischio di infezione; per valutare se le strategie farmacologiche sono in grado di fornire buoni risultati e se i programmi di prevenzione sono efficaci e ben mirati.

Infine, verrà effettuato uno studio per valutare la prevalenza HIV nelle donazioni di sangue eseguite presso i Centri Trasfusionali Italiani. Questo permetterà di conoscere la dimensione dell'epidemia in un gruppo di popolazione (i donatori) molto vicino alla popolazione generale e di confrontare i nostri dati con quelli degli altri Paesi europei.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito precisi criteri diagnostici, la prescrivibilità solo da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente sono in vigore le note AIFA pubblicate nella GU n. 270 del 18/11/2010, che, con la nota 39, aggiornano le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali. Viene anche introdotto il concetto della segnalazione come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il Registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente online e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte dell'RNAOC, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza da parte dell'RNAOC.

Alla fine del 2011, sono state accreditate circa 200 strutture autorizzate alla prescrizione da parte delle Regioni di appartenenza e sono stati già inseriti più di 600 pazienti in trattamento.

La Determinazione AIFA ha, inoltre, autorizzato la prescrivibilità di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento o alla Commissione istituita presso l'ISS, competente nelle richieste provenienti da Centri autorizzati situati in Regioni in cui tale Commissione non sia stata istituita. L'ISS ha, quindi, proceduto alla nomina dei componenti di tale Commissione con un Decreto del Presidente in data 7/4/2010 e ha esaminato circa 30 richieste.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che sopperisce alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie per valutare, in particolare, efficacia e sicurezza. In questa ottica l'RNAOC partecipa alle attività del Progetto di ricerca europeo *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE).

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di ormone della crescita (GH) rappresenta una patologia "rara", e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrante delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale accreditato ECM, corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web, che l'RNAOC prevede di realizzare nelle Regioni che ne faranno richieste.

L'RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Programmazione triennale

Nel corso del prossimo triennio le attività dell'RNAOC saranno indirizzate al completamento degli accessi alla scheda web di segnalazione dei centri autorizzati dalle Regioni alla prescrizione di farmaci contenenti GH, che avranno aderito al sistema. Saranno inoltre messi in atto i sistemi di connessione con le Regioni che possiedono già strutture di segnalazione indipendenti, al fine di ottenere la copertura di tutto il territorio nazionale. La corretta e completa raccolta verrà utilizzata sia a fini di controllo dell'appropriatezza e degli eventuali abusi, che allo scopo di valutazioni di efficacia e sicurezza che sono attualmente carenti e frammentarie sia a livello nazionale che internazionale. L'RNAOC implementerà il collegamento diretto con le Regioni attraverso un referente specifico per questa tematica e, laddove istituita, con la Commissione regionale GH, allo scopo di stabilire un flusso bidirezionale di informazioni sulla farmacovigilanza di questa terapia. Inoltre, si manterrà la funzione dell'RNAOC come luogo di aggiornamento sulla tematica del trattamento con l'ormone della crescita attraverso il convegno annuale e corsi specifici. 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.

Nel prossimo triennio verrà concluso il progetto di ricerca europeo (SAGhE) che si pone l'obiettivo di valutare sicurezza e appropriatezza del trattamento con GH in terapie a lungo termine, in cui partecipa anche l'RNAOC con le segnalazioni raccolte negli anni di comunicazioni cartacee, ed è prevista la partecipazione a studi in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali sul tema dell'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 (EC) e cerebrovascolari (ACV) maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli EC e ACV, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia,

quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione tra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelli che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri degli EC e ACV, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata un'evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli EC, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti, basati su nuovi marcatori biochimici (troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera degli EC, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il Registro basato su popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il Registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; nel caso del Registro nazionale degli EC e ACV, si tratta di valutare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di *angina pectoris*, di *claudicatio intermittens* e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine, attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari – l'identificazione dello

stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Programmazione triennale

Verrà completata l'attività di coordinamento dei registri locali coronarici e cerebrovascolari per la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri diagnostici della ESC/ACC (*European Society of Cardiology/American College of Cardiology*) per gli EC, che includono oltre all'ECG e alla storia clinica anche la determinazione della troponina; verrà inoltre completata la classificazione degli ACV in modo più esaustivo per i sottotipi, e valutata la gravità e la disabilità.

Verrà valutato il livello di completezza e disponibilità delle informazioni raccolte relative agli eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni area.

Realizzata la disponibilità delle informazioni, verranno validati gli EC (attraverso la cartella elettronica di validazione e l'algoritmo applicato) e ACV per ogni area (circa 1.000 coronarici e 1.000 cerebrovascolari per ogni area), verranno stimati i valori predittivi positivi per ogni codice ICD-9 separatamente per gli eventi fatali e per gli eventi non fatali, coronarici e cerebrovascolari.

I valori predittivi positivi saranno applicati all'insieme degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari identificati in ogni area e verranno calcolati i tassi di attacco per primi eventi e recidive, per gli eventi coronarici e cerebrovascolari, per la fascia di età 35-74 anni, nonché la letalità a 28 giorni.

Data l'applicazione degli stessi criteri diagnostici nella validazione e dei controlli di qualità nel corso degli anni, sarà possibile studiare l'andamento confrontando i tassi di attacco e la letalità degli EC e ACV, fatali e non fatali dal 1998, al 2005, per tutta l'Italia e per macroaree.

Verrà sviluppato un software unico *ad hoc* per assistere ed elaborare tutte le fasi della implementazione di un registro di popolazione per gli EC e ACV fatali e non fatali. Partendo dai dati di mortalità, dalle SDO e dai dati di popolazione, il software consentirà di effettuare il merge tra mortalità e SDO, identificare gli eventi correnti, selezionare il campione di eventi da validare, compilare le schede di validazione sia per gli EC che per gli ACV da validare, applicare gli algoritmi di validazione per gli EC sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i "nuovi criteri" per le sindromi coronariche acute, inserire le categorie diagnostiche per gli ACV secondo i criteri diagnostici MONICA, classificare i sottotipi degli ACV e le scale di gravità, stimare i valori predittivi positivi, applicarli agli eventi correnti, elaborare i tassi di attacco per gli EC e gli ACV fatali e non fatali, elaborare la letalità per gli EC e gli ACV.

Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le tre fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono, ancora oggi, un grave problema sanitario e sociale che interessa circa due miliardi di persone nel mondo. È stato stimato che in Italia circa sei milioni di persone si ammalano di gozzo, ovvero più del 10% della popolazione. 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 2.000 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 5.000 nati vivi.

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.

In Italia 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. Successivamente alla promulgazione della legge è stato istituito presso l'ISS (Intesa Stato-Regioni del 26/2/ 2009, GU n. 75 del 31/3/2009) l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) con 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.

L'OSNAMI, oltre a svolgere un'attenta attività di monitoraggio su scala nazionale, rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: i) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'*intake* di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese; ii) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. In particolare, relativamente al primo punto, è importante sottolineare che ad oggi non esistono dati sull'*intake* di iodio in base ai consumi tipici della popolazione italiana. Tali informazioni consentirebbero di quantificare con buona approssimazione la quota di iodio fornita dall'alimentazione e quella fornita dall'utilizzo di sale iodato per soddisfare il fabbisogno quotidiano di iodio. Quest'ultimo, infatti, varia in funzione dell'età (adulti 150 microg/die; bambini 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidenza: 250 microg/die). Relativamente agli aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale. Tale parametro, infatti, se non correttamente utilizzato, può risentire di numerosi *bias* dovuti alla metodologia impiegata per la sua determinazione e al fatto che i neonati pretermine, sempre più numerosi, presentano frequentemente un ritardato innalzamento del TSH per l'immaturità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide che li caratterizza. Per tali motivi la WHO ha recentemente sottolineato l'esigenza di realizzare studi altamente rappresentativi che consentano di verificare la reale robustezza e l'utilità di questo parametro.

Programmazione triennale

La programmazione delle attività dell'OSNAMI nel prossimo triennio saranno essenzialmente finalizzate, oltre che ad una accurata attività di monitoraggio su scala nazionale, anche:

- alla quantificazione dell'*intake* di iodio attraverso la dieta a livello della popolazione, stratificando per sesso e per età, sulla base dei consumi alimentari tipici della popolazione italiana recentemente riportati dall'INRAN. Questo studio verrà condotto in collaborazione con il Dipartimento SPVSA;
- alla valutazione del TSH neonatale, quale indicatore biologico sensibile agli effetti della esposizione alla carenza iodica in età fetale e neonatale, analizzando i fattori che possono influenzare negativamente la sua robustezza nell'azione di monitoraggio della iodoprofilassi. Lo studio sarà realizzabile grazie alla collaborazione dei Centri di screening neonatale attivi sul territorio nazionale, che già collaborano con l'ISS per la compilazione del Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti.

Registro nazionale della legionellosi

Il laboratorio nazionale di riferimento per le legionelle presente nel Dipartimento di MIPI, nelle sue funzioni di Registro nazionale della legionellosi, raccoglie le schede di sorveglianza dei casi di legionellosi notificati in Italia e inoltre effettua attività di diagnosi su campioni clinici e ambientali, quando questi ultimi sono disponibili o quando viene richiesto dalle autorità sanitarie locali o in caso di eventi epidemici. Effettua altresì identificazione e tipizzazione su base fenotipica e genomica dei ceppi, effettuando confronti tra gli stipiti isolati dall'ambiente e quelli isolati dall'uomo al fine di risalire all'origine dell'infezione. Esso ha compiti di coordinamento e di riferimento diagnostico-microbiologico clinico-ambientale sia a livello nazionale (per i Laboratori regionali di riferimento) che europeo. È infatti il laboratorio di riferimento per l'Italia ma anche per l'ECDC al quale riporta i dati nazionali relativi alla frequenza degli stipiti isolati e ai metodi diagnostici utilizzati. Queste informazioni si aggiungono poi a quelle epidemiologiche elaborate dal CNESPS con il quale il Registro presente nel Dipartimento MIPI lavora in stretta collaborazione.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 continuerà l'attività di sorveglianza microbiologica della legionellosi e la tipizzazione dei ceppi soprattutto in relazione a *cluster* epidemici. Continuerà anche la tipizzazione di ceppi di legionella collezionati nella nostra ceppoteca, provenienti da quasi tutto il territorio nazionale. Tale collezione è già sottoposta, ad una prima tipizzazione genomica mediante *Amplified Fragment Length Polymorphisms* (AFLP) nei prossimi anni verrà ulteriormente caratterizzata attraverso l'analisi di *Sequence-Based Typing* (SBT). Nel prossimo triennio è in programma, inoltre, uno studio di confronto tra il metodo colturale, la *Real Time PCR* e *viable Real Time PCR* per la ricerca di legionella in campioni d'acqua. Nei prossimi tre anni parteciperemo ancora controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di legionella in campioni d'acqua e controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (*External Quality Assessment Scheme*) coordinati dall'*Health Protection Agency* di Londra, come pure a *proficiency test* per la tipizzazione di legionella mediante analisi di sequenza di alcuni geni (SBT) e per la ricerca di legionella in campioni clinici mediante *Real Time PCR*.

Nel prossimo anno, inoltre, seguiremo l'iter per la pubblicazione delle nuove "Linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi".

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle EST dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle EST in relazione alla BSE è attivo in tutti i Paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri Paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) ed EST genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (DM del 21/12/2001, pubblicato sulla GU n. 8 del 10/1/2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'UE che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ, legge 18/6/2002, n. 118 GU . n. 75 del 31/3/2003.

Programmazione triennale

Per il triennio 2012-2014 sono state programmate le seguenti attività ma la loro attuazione dipenderà dalla possibilità di mantenere il personale medico con specializzazione in Neurologia richiesto dalle particolari attività del Registro:

- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del Registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- i casi, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato;
- si avvierà la raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio dei casi genetici di EST;
- si avvierà la raccolta di campioni di liquor da pazienti con sospetta MCJ per la messa a punto di una nuova tecnica diagnostica per la ricerca della proteina patologica PrP marker patognomonico di malattia;
- si continuerà il coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- si continuerà l'elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCDJ;
- si continuerà l'utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- si avvierà l'immissione dei dati epidemiologici dei casi italiani di variante della MCJ nel database "TESSY" per le malattie a denuncia obbligatoria dell'ECDC;
- si continuerà il progetto "Sorveglianza della MCJ in Medicina trasfusionale sul rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob": a tutti i 21 centri trasfusionali regionali e delle Province autonome sono state inviate le notifiche dei casi con sospetto di MCJ con richiesta della loro storia di donazioni o trasfusioni;
- si continuerà lo studio Promyse per la standardizzazione della lettura delle immagini di RMN per la diagnosi della MCJ.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA 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.

Programmazione triennale

Sono previste per il prossimo triennio le seguenti attività:

- Raccolta dati relativa agli anni 2010-2011-2012.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa agli anni 2010-2011-2012.
- Preparazione delle relazioni annuali al Ministro della Salute.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa agli anni 2011-2012-2013.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati.
- Valutazione e diffusione dei risultati dei progetti conclusi.
- Diffusione dei profili di caratterizzazione dei centri.

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000, che, attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o, comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie, e stabilire se, e in quale misura, tale co-morbilità ha origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore negli MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto, poi, delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia), costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 25.000 a fine 2011) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA. L'RNG sta anche sperimentando, con una indagine sulla qualità del sonno, l'utilizzo di *web-based survey*.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale *in fieri* finanziato dagli NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "Sapienza", si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, oculisti, psichiatri) che hanno riconosciuto nel Registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento dati personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/03 e art. 15 Codice deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 cd, DL.vo 196/2003), avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/03).

Programmazione triennale

Continuerà l'arruolamento dei gemelli tramite gli archivi delle anagrafi comunali: si prevede di raggiungere i 30.000 iscritti alla fine del 2014.

Salute mentale

Nell'ambito della salute mentale e della genetica comportamentale continuerà la collaborazione con il Reparto di Salute mentale dell'ISS per studiare alcune condizioni quali psicopatologie e disturbi d'ansia nell'età dello sviluppo, tratti psicotici e ossessivi, tratti schizofrenici, disturbi dello spettro autistico, stili di attaccamento, benessere psicologico, personalità. Verrà inoltre avviato un nuovo studio per esplorare la relazione genetica e ambientale tra il benessere psicologico (inclusi i tratti di personalità ad esso associati) e parametri biologici rilevanti per la salute.

Oncologia e malattie croniche

Abbiamo avviato una collaborazione con i ricercatori di base del Dipartimento di AMPP già coinvolti nel Programma Integrato Oncologia per testare l'ipotesi che l'accumulo di danno nel DNA, dovuto ad un cronico ed eccessivo introito calorico, giochi un ruolo centrale nella patogenesi di molte complicanze associate all'obesità. L'obiettivo sarà perseguito attraverso lo studio di una popolazione di coppie di gemelli MZ discordanti per *Body Mass Index* (BMI). Questi saranno caratterizzati dal punto di vista metabolico e dell'espressione genica e per identificare marcatori associati con la salute metabolica.

Invecchiamento

L'RNIG dispone di informazioni fenotipiche dettagliate e i campioni biologici di due coorti di gemelli anziani (Latina e Roma) che sono state arruolate in studi sul declino cognitivo e sull'aterosclerosi. La disponibilità dei campioni ha reso possibile la collaborazione con ricercatori di base ISS che analizzeranno marker biologici di invecchiamento che metteremo in relazione alle informazioni fenotipiche utilizzando il metodo gemellare.

Neonatologia/pediatria

Continuerà l'arruolamento e il follow-up di gemelli arruolati alla nascita, il cui obiettivo è la stima dell'ereditabilità di alcune caratteristiche dei neonati (accrescimento, sviluppo neurologico e psicomotorio, i disturbi del sonno, asma, allergie). Lo studio si propone di analizzare il ruolo e le relazioni che esistono tra fattori genetici e fattori ambientali nella determinazione delle caratteristiche sopra indicate e di indagare eventuali fattori legati alla salute materna e paterna che possono aver esercitato una influenza sul feto e sullo sviluppo successivo del neonato.

Biobanking, privacy ed etica della ricerca

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

12/7/2001, Supplemento Ordinario n. 180/L) istituisce il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) all'ISS.

L'obiettivo generale dell'RNMR è di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei pazienti con malattie rare e di attuare la sorveglianza delle patologie rare.

Per raggiungere gli obiettivi sono stati siglati due Accordi Stato-Regioni:

- Accordo Stato-Regioni 2002: istituisce un gruppo tecnico interregionale in cui partecipano il Ministero della Salute, l'ISS e le Regioni per raggiungere gli obiettivi dell'art. 3.
- Accordo Stato-Regioni 2007 mediante il quale le Regioni si impegnano a: i) attivare i registri regionali (o interregionali) e ii) a garantire il collegamento con l'RNMR dell'ISS. Tale Accordo definisce il set di dati che le Regioni devono inviare all'ISS per alimentare l'RNMR.

Attualmente, tutte le Regioni hanno attivato i loro registri regionali mediante deliberazioni regionali. Essi si differenziano per finalità, tipo di organizzazione e tipologia di informazioni raccolte. Tutti i registri contribuiscono ad alimentare l'RNMR con informazioni di carattere epidemiologico e inoltre svolgono altre funzioni come ad esempio il monitoraggio dell'assistenza erogata e il supporto fornito alla programmazione regionale.

Le attività svolte in questo periodo sono:

- Analisi critica del flusso dei dati epidemiologici dai registri regionali/interregionali all'RNMR
- Attività di formazione nelle Regioni coinvolte nel sistema di sorveglianza Malattie Rare (il 30 maggio 2011, in Sicilia, è stato realizzato il corso di formazione rivolto agli operatori sanitari coinvolti nel sistema di sorveglianza Malattie Rare.)
- Diverse pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali.

Programmazione triennale

Le attività previste per il prossimo triennio sono le seguenti:

- Implementazione delle attività dell'RNMR:
 - 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.

Ricerca per la salute globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica ha condotto ad una crescita inaspettata in termini di aspettativa e qualità della vita. Purtroppo, però, i benefici delle scoperte scientifiche non sono stati equamente distribuiti, persistendo enormi disparità a livello globale evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle Nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei Paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 Paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goal*, MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie. Gli MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale e hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli MDG sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei Paesi in via di sviluppo, vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come

pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore, questo, di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

La salute globale rappresenta un'area emergente e multidisciplinare per lo studio, la ricerca e la pratica, mirati al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascende le prospettive e gli interessi delle singole Nazioni e cerca di eliminare quei mali che sono in qualche modo interconnessi al problema come la povertà e la disuguaglianza tra i generi.

L'ISS italiano, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico dell'SSN, non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del FARM opererà nel triennio 2012-2015 saranno soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del FARM nell'area della salute globale sono:

- Portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate.
- Rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa.

Programmazione triennale

Progetto ESTHER

Il Programma europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della Sanità italiano e francese. Il Progetto prevede che centri clinici di Paesi europei potessero "gemellarsi" con altrettanti centri clinici africani, per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV. Il Progetto si è esteso a diversi Paesi europei (Spagna, Portogallo, Grecia, Germania, Norvegia, Lussemburgo) oltre all'Italia che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'ISS, che ha coordinato l'impegno del nostro Paese.

Le attività dei centri italiani a livello africano sono state diverse e molto apprezzate. La maggior parte dei centri clinici italiani ha beneficiato di importanti co-finanziamenti perché, ovviamente, il finanziamento erogato dall'ISS è stato purtroppo esiguo, anche se è servito e serve tuttora a mantenere in rete i singoli progetti. Inoltre, esperti e professionisti sia dell'ISS che dei centri associati al programma rappresentano, sempre più spesso, l'Italia in ambito internazionale, e ciò costituisce un valore aggiunto del programma. Va sottolineato come in questi mesi l'ISS e il personale dei centri coinvolti abbiano portato avanti soprattutto un'attività di formazione *in loco*, attraverso le missioni del proprio personale nei Paesi africani. Tale attività rinforza la capacità progettuale e scientifica italiana in ambito internazionale. La partecipazione italiana all'alleanza europea ESTHER è stata basata su una rete di otto centri clinici e di ricerca italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa subsahariana. Obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza di popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei Paesi subsahariani. I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali (si rimanda alla lettura delle singole relazioni,

www.estheritalia.com), hanno finora contribuito allo sviluppo del progetto attraverso attività assistenziali, didattiche e di ricerca, di seguito brevemente descritte:

- realizzazione *in loco* di specifici percorsi di formazione per personale sanitario e socio-assistenziale;
- permanenza *in loco* di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze tecniche per la gestione ottimale della terapia antiretrovirale;
- realizzazione di specifici programmi di intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile;
- miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti in terapia antiretrovirale;
- miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
- realizzazione di modelli di intervento sanitario mirati alla diagnosi precoce.

Studio clinico NEAT

“An open-label randomised comparative two-year trial comparing two first-line regimens in HIV-infected antiretroviral naïve subjects: tenofovir/emtricitabine + darunavir/r vs. darunavir/r + raltegravir”

Lo studio NEAT 001 è uno studio multinazionale, multicentrico, disegnato nell'ambito del progetto europeo NEAT (*European AIDS Treatment Network*), coordinato dall'ISS. Il NEAT 001 rappresenta attualmente l'attività più importante del NEAT. Lo studio 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. Partecipano allo studio 15 Paesi europei, 82 centri clinici e 807 pazienti. L'ultimo paziente è stato arruolato nell'ottobre 2011, e quindi lo studio, che prevede un follow up di 96 settimane/paziente, terminerà a fine 2013. Considerando i tempi per l'analisi statistica, il termine effettivo sarà nel 2014.

Valutazione della seconda linea di terapia per l'infezione da HIV nei Paesi con risorse limitate

Il *trial* EARNEST (*Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy*), sponsorizzato dall'*European Developing Countries Trials Partnership* (EDCTP), 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. Lo studio prevede la partecipazione di 13 istituzioni africane di cinque diversi Paesi (Uganda, Zimbabwe, Malawi, Zambia e Kenya) e di cinque istituzioni europee tra cui l'ISS. Il *trial*, iniziato nell'aprile del 2010, ha arruolato 1.200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) che sono stati randomizzati a uno dei tre bracci dello studio: i) due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa + un inibitore della proteasi (SoC); ii) un inibitore della proteasi + un inibitore della integrasi (raltegravir); iii) un inibitore della proteasi in monoterapia (dopo una induzione di 12 settimane in terapia di combinazione con il raltegravir). I pazienti saranno seguiti per un minimo di 144 settimane. La fine del follow-up è prevista per marzo 2013. Verrà inoltre condotto un sottostudio per la valutazione dell'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) a livello delle secrezioni genitali di questi regimi terapeutici dopo due anni di trattamento.

Progetto Etiopia: Intervento operativo per il miglioramento della cura delle persone con infezione da HIV in Etiopia

L'infezione da HIV continua ad essere una delle principali minacce alla salute delle persone che vivono nei Paesi del Sud del mondo. Secondo le stime della WHO, nel 2009 33,3 milioni di persone erano portatrici del virus, di cui più di 30 milioni nei Paesi a basso e medio reddito. L'Africa sub-sahariana, secondo le stime più recenti (anno 2009), rimane la regione

maggiormente colpita dalla pandemia di HIV/AIDS con più di 22 milioni di persone (adulti e bambini) che vivono con l'HIV. Nella terza decade della pandemia, il divario esistente tra Paesi ricchi e Paesi poveri per quel che riguarda la qualità dell'assistenza alla cura rimane ancora enorme. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello sub-sahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili e una maggiore efficacia degli interventi. Il nostro progetto si propone di fornire un contributo al miglioramento della cura del paziente con HIV/AIDS attraverso un approccio olistico che comprenda la formazione del personale sanitario, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'utilizzo tempestivo ed efficace della terapia antiretrovirale (ARV). Il nostro intervento sarà esteso a diversi Paesi dell'Africa sub-sahariana. Il primo Paese ad essere coinvolto nel progetto sarà l'Etiopia, anche in virtù della storica relazione tra il nostro e questo Paese.

Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei Paesi con risorse limitate: impatto delle nuove linee guida della WHO in Malawi

La WHO ha rilasciato nel 2010 le nuove linee guida per la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV nei contesti con risorse limitate. Una delle possibili strategie è rappresentata dall'utilizzo di una profilassi antiretrovirale con tenofovir, lamivudina ed efavirenz somministrata alle donne durante la gravidanza e dopo il parto, durante il corso dell'allattamento, la cui durata può variare da uno a due anni. Poche informazioni sono tuttavia disponibili sull'impatto di questa strategia preventiva sulla crescita e lo sviluppo dei bambini esposti. Sia l'efavirenz che il tenofovir non sono approvati per il trattamento di bambini sotto i tre anni di età. Sono noti gli effetti sul sistema nervoso centrale dell'efavirenz del quale è stato anche ipotizzato un ruolo teratogeno che ne sconsiglia l'uso nei primi tre mesi di gravidanza. Per il tenofovir ci sono potenziali eventi avversi a livello renale e sulla crescita ossea. Questo studio si propone quindi di valutare la crescita e lo sviluppo di bambini nati da madri HIV-positivo che ricevono un regime con tenofovir, lamivudina ed efavirenz e di confrontarli con un gruppo di controllo che riceve una terapia con zidovudina, lamivudina e nevirapina (il regime più largamente utilizzato ad oggi). Lo studio verrà effettuato in collaborazione con il programma DREAM della Comunità di S. Egidio in Malawi.

Sviluppo e ottimizzazione di metodi innovativi per l'analisi dei reservoir di HIV: verso la cura

La quantificazione dei *reservoir* di HIV durante la terapia antiretrovirale è un *endpoint* cruciale e di fondamentale importanza nella valutazione di strategie che mirano alla eradicazione dell'infezione di HIV. Anche se differenti test per quantificare l'HIV DNA totale e l'HIV-1 DNA integrato sono stati sviluppati, essi sono ancora complessi e mancano di riproducibilità. Quando il DNA virale lineare non riesce ad integrarsi nei cromosomi cellulari genera i DNA extracromosomali (E-DNA): circoli 1-LTR, 2LTR e DNA lineare. Queste forme extracromosomali rappresentano la frazione più grande del DNA virale presente nel nucleo delle cellule recentemente infettate (Meyerhans, 2003). Finora, solo le forme circolari 2-LTR sono state rilevate e quantificate con tecniche di biologia molecolare (Sharkey, 2000). Si presume che le forme extracromosomali di HIV-DNA siano labili e la loro rivelazione in pazienti con soppressione virologica (Buzon, 2010) è considerato un *marker* di infezione recente (Sharkey, 2011); i saggi per la quantificazione dei circoli 2-LTR sono già descritte e utilizzando la *PCR Real Time* basata su sonde; a causa della presenza di inserzioni e/o delezioni nella sequenza di giunzione dei circoli 2-LTR questi test possono sottostimare la quantità reale di tali circoli. (Cara, *et al.*, 2002). La quantificazione dei circoli 1-LTR può fornire un indicatore ancora più sensibile perché i circoli 1-LTR sono più rappresentati dei circoli 2-LTR (rapporto 9:1)

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 CE. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati membri dell'UE hanno, pertanto, riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related disease*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in via di sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata Partenariato Europa-Paesi in via di sviluppo per gli studi clinici (*European and Developing Countries Clinical Trial Partnership*, EDCTP).

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 26/6/2003. 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.

I Paesi europei che fanno parte dell'EDCTP sono: Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia, Svizzera e il Regno Unito.

I Paesi africani beneficiari sono: Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Capo Verde, Repubblica Centrafricana, Ciad, Unione delle Comore, Repubblica Democratica del Congo, Repubblica del Congo, Costa d'Avorio, Guinea Equatoriale, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritania, Mauritius, Mozambico, Namibia, Niger, Nigeria, Ruanda, São Tomé e Príncipe, Senegal, Seychelles, Sierra Leone, Somalia, Sudafrica, Sudan, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia e Zimbabwe.

Progetto sulla salute della madre e del bambino in Africa

La salute delle ragazze e delle donne è particolarmente vulnerabile in ragione del ruolo riproduttivo che le stesse rivestono, come pure dei diffusi modelli di discriminazione di genere. Le donne soffrono enormemente a causa degli effetti prodotti dalla violenza e dallo sfruttamento sessuale, si trovano a dover affrontare barriere di natura economica, sociale, culturale e legale che ostacolano l'accesso all'assistenza sanitaria; inoltre, rispetto agli uomini, sono assistite con minore efficienza dai servizi sanitari.

Il quarto MDG è finalizzato alla riduzione della mortalità infantile a livello mondiale. Nel 2007, il tasso di mortalità globale al di sotto del quinto anno di età era di 67 decessi per 1.000 nati vivi. Nel 2007, circa nove milioni di bambini morivano per cause largamente prevedibili o trattabili. I livelli di mortalità globale al di sotto del quinto anno di età sono più elevati nell'Africa sub-sahariana, dove un bambino su sette muore prima del quinto compleanno. Nell'Africa sub-sahariana si registra la metà delle morti infantili globali. Tra le cause principali della mortalità al di sotto del quinto anno di età vi sono la diarrea, le infezioni delle basse vie respiratorie e la malaria.

Il quinto MDG riguarda la riduzione della mortalità materna. Nel corso della vita di una donna il rischio di decesso legato alle complicanze della gravidanza è di uno su 48, nei Paesi in via di sviluppo, contro uno su 1.900 nei Paesi sviluppati. Si calcola che mezzo milione di donne muoia "inutilmente" ogni anno per complicanze della gravidanza, il più delle volte al momento del parto.

Oltre 350.000 donne muoiono ogni anno a causa di complicanze della gravidanza o del parto largamente prevenibili; mentre milioni di donne soffrono a causa di lesioni o infezioni debilitanti, dovute alla gravidanza e al parto.

Ogni anno muoiono otto milioni di bambini di età inferiore agli otto anni, prevalentemente a causa di patologie facilmente curabili o prevenibili con i vaccini o della malnutrizione; il 40% dei quali muore nelle prime quattro settimane di vita.

200 milioni di bambini di età inferiore ai cinque anni e un terzo delle donne nel mondo in via di sviluppo sono denutriti.

Soprattutto, malgrado i progressi nell'accesso alla terapia antiretrovirale, soltanto il 35% delle donne sieropositive in gravidanza sono coperte dalla terapia, che nei Paesi occidentali ha permesso di abbattere del 99% la trasmissione di HIV tra mamma e bambino. Questo progetto, che verrà realizzato in collaborazione con la Comunità di Sant'Egidio-Progetto Dream e altre istituzioni nazionali, si prefigge di collaborare alla riduzione del numero di bambini sieropositivi in Africa, che attualmente è aumentata ogni anno di circa 350.000 ogni anno.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

- Obiettivi specifici
 - Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di EVA.
 - Epidemiologia descrittiva dell'EVA tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
 - Precoce individuazione di focolai epidemici.
 - Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
 - Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
 - Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
 - Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
 - Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
 - Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
 - Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.
- Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 73% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante un'apposita scheda.

Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; oltre a questo metodo di trasmissione, dal 2009 è attivo un sito web attraverso il quale è possibile inserire e inviare i questionari direttamente online.

Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione.

Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Reparto di Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS, al momento dell'adesione.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 proseguirà l'attività della Sorveglianza dell'epatite virale acuta (SEIEVA) con la raccolta di tutti i casi di EVA diagnosticati nelle ASL che partecipano volontariamente alla sorveglianza (attualmente inviano le notifiche al SEIEVA 138 delle 182 ASL italiane, il 75,8%).

Ogni anno verranno analizzati i dati relativi alle notifiche dell'anno precedente; in particolare, verranno pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite.

- Procedura di inserimento schede tramite web

Per quanto riguarda il Sistema informativo SEIEVA, si lavorerà per migliorare la qualità della raccolta dei dati; in particolare, nel triennio in esame, si lavorerà sugli interventi chirurgici. Verrà costruita una classificazione degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche, in grado di tener conto del rischio infettivo conseguente allo specifico intervento. In base a questa classificazione, verranno ricodificati tutti gli interventi chirurgici e le procedure diagnostiche contenuti nell'archivio SEIEVA. Terminato questo lavoro, sul sito del Sistema informativo SEIEVA sarà presente il nuovo archivio di supporto per la codifica, che consentirà di inserire i dati sugli interventi chirurgici, a cui sono stati sottoposti i casi di epatite acuta, già in forma codificata e quindi più velocemente fruibili per le successive elaborazioni statistiche.

- Procedure medico-invasive e rischio di epatite parenterale

Terminato il lavoro di codifica degli interventi chirurgici, è previsto lo svolgimento di uno studio per valutare il rischio di epatite B e C inseguito a procedure invasive diagnostico-terapeutiche.

- 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 del vaccino nell'insorgenza di mutanti virali e fornire importanti addizionali informazioni sulla validità e quindi il controllo delle campagne vaccinali anti-epatite B.

- 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.

– Epatite E

Durante il 2012 verrà avviato uno studio, finanziato dal CCM e progettato in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano. Il progetto prevede l'avvio di una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale di un virus "emergente", il virus dell'epatite E (HEV). Lo studio avrà la durata di 24 mesi. L'obiettivo primario è quello di valutare la diffusione dell'infezione da HEV in Italia e in particolare di stimare l'incidenza di epatite E per area geografica, età e sesso. Eventuali focolai epidemici individuati verranno studiati, in collaborazione con le ASL di pertinenza, con metodologia caso-controllo e di coorte.

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 macroarea attività e programmazione include la realizzazione di un'anagrafica delle strutture trasfusionali comprendente le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), i Servizi Trasfusionali (ST) e le Unità di Raccolta (UdR), una sezione relativa alla raccolta e all'utilizzo del sangue e dei suoi componenti (comprendente la raccolta dei dati relativi alle modalità di raccolta, di produzione, di lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti sia omologhi che autologhi), i dati gestionali comprensivi delle informazioni sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e infine la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto è stato affidato al CNS che provvede al coordinamento dei flussi informativi della rete trasfusionale (art. 12, comma 4, lettera i) legge 219 del 21/10/2005). Per la sua realizzazione, il CNS si è avvalso della collaborazione del gruppo di lavoro per lo sviluppo del SISTRA definito dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto *eXtensible Markup Language* (XML) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità. Il sistema consente due impianti di accoglienza per la trasmissione delle informazioni: i) attraverso il sistema informativo regionale delle ST; ii) direttamente attraverso il sistema SISTRA qualora la Regione non disponga ancora di un

proprio sistema di accoglienza. La realizzazione del progetto è stata affidata dal Ministero della Salute alla ditta Almaviva aggiudicatrice dell'appalto.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano che offre al cittadino sia prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale sia attività di produzione volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti. L'analisi e la gestione dei flussi informativi sull'attività trasfusionale costituiscono i requisiti essenziali per un sistema di pianificazione della raccolta e della compensazione che sia flessibile, dinamico e in grado di consentire l'erogazione di LEA uniformi.

Programmazione triennale

Nel 2012, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento del SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti a livello europeo e internazionale. Le modifiche al sistema riguarderanno la creazione di uno strumento per rendere disponibili gli andamenti storici dei tassi di incidenza e prevalenza dei donatori per i marcatori delle infezioni da HIV, HCV e HBV, ai fini della produzione dei dati epidemiologici da indicare nel *Plasma Master File* (PMF) per il conferimento del plasma alla lavorazione industriale. È inoltre previsto che la sezione sui dati di attività relativa ai donatori sia modificata in modo da fornire supporto alla sezione di emovigilanza. Saranno forniti alle SRC modelli statistici a supporto delle indicazioni previsionali della produzione e del consumo di emocomponenti e strumenti per un monitoraggio dinamico dell'andamento della programmazione infra-annuale. Si procederà all'evoluzione della sezione di compensazione interregionale della mobilità sanitaria per perfezionare la matrice economica rispetto a quanto richiesto dal tavolo della mobilità. Relativamente alla gestione degli accreditamenti e delle visite ispettive presso le strutture trasfusionali, nel rispetto dell'Accordo Stato-Regioni del 16/12/2010, sarà possibile inserire in SISTRA un questionario di rilevazione per la fruizione online degli esiti delle ispezioni.

Un ulteriore sviluppo di SISTRA prevede la realizzazione di una sezione dedicata ai dati gestionali comprensivi delle informazioni concernenti la qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, che dovrebbe concludersi nel 2014. A tal fine verranno effettuati studi appropriati per individuare indicatori validi e condivisi per monitorare la qualità delle performance all'interno delle strutture trasfusionali. 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. Sarà sviluppata la modalità di scambio di informazioni attraverso le porte di dominio delle Regioni, iniziando con Regioni volontarie.

Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV, che conta 33,3 milioni di infettati nel mondo, e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle

conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Fondazione San Raffaele del Monte Tabor di Milano, Istituto Dermatologico San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi di fase I il programma di sviluppo del vaccino Tat, sta proseguendo in fase più avanzate di sperimentazione in Italia e in Sudafrica. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di immunogenicità e sicurezza dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- Immunità cellulo-mediata: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T-cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- Immunità naturale; analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione preventiva di fase I del vaccino basato sulla combinazione di Tat ed Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative.

Programmazione triennale

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS continuerà la sperimentazione clinica di fase II del vaccino basato sulla proteina Tat in Italia con le visite di follow-up dei pazienti inclusi nello studio e parallelamente proseguirà l'arruolamento dei volontari della sperimentazione clinica di fase I di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2.

Infine, per il 2012 nel programma in corso in Sudafrica si completerà lo studio osservazionale, *cross-sectional* per la valutazione della siero-prevalenza di anticorpi diretti contro la proteina Tat in soggetti con HIV e proseguirà la sperimentazione clinica vaccinale di fase II basata sul vaccino Tat. Queste attività fanno parte del progetto "Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV and AIDS", finanziato dal MAE. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica nei suoi vari aspetti: realizzazione del Registro, valutazione dell'esito, valutazione costo-efficacia *in primis* per l'anca e recentemente per il ginocchio. In assenza di un Registro nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Essendo pertanto tutte le Regioni e Province autonome italiane favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'ISS, dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi Medici), riconoscendo la validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN, ha supportato questa attività attivando quattro accordi di collaborazione con l'ISS:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca (2006-2007).
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca (2007-2009).
- Proseguimento delle attività inerenti all'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni (2008-2011).
- Registro italiano ArtroProtesi: organizzazione del flusso informativo su base multiregionale per la tracciabilità delle protesi di ginocchio (2010-2012).

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. 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 della CUD, società scientifiche e fabbricanti. È stato costituito il Comitato Scientifico del progetto con funzioni di supervisione tecnico-scientifica che vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della CUD, delle Regioni coinvolte, dei Registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (ASSOBIMEDICA), dei pazienti (ANMAR). Obiettivo del Registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Per ovviare alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate e la raccolta è su base volontaria, è stato scelto di organizzare la raccolta dati utilizzando informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un *minimum data set* di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Risulterà cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione di una norma che renda obbligatoria la notifica degli interventi al Registro. Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici.

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Si è partiti dall'inclusione delle tre Regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); sono state progressivamente incluse nel network per la raccolta dati sull'anca altre dieci Regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia autonoma di Bolzano, Provincia autonoma di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) che stanno avviando la raccolta dati utilizzando il tracciato record e il flusso informativo messo a punto dall'ISS e approvato dal Comitato Scientifico del progetto.

Per quanto riguarda la raccolta dati sul ginocchio, sono state coinvolte nello studio le tre Regioni che già possiedono un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) e la Provincia autonoma di Bolzano che ha preparato una propria scheda di raccolta dati. È stato inoltre costituito il gruppo di lavoro per la definizione della scheda di raccolta dati aggiuntiva alla SDO.

È stato inoltre avviato uno studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Programmazione triennale

Migrazione del sito web sul sito istituzionale dell'ISS. Integrazione di una interfaccia per la raccolta attiva dei dati e per la raccolta in remoto secondo specifiche definite che garantiscano una elevata qualità del dato raccolto. In collaborazione con Assobiomedica e con alcuni rappresentanti dei fabbricanti, costituzione di un gruppo di lavoro per la definizione e la creazione di una banca dati dei DM impiantati. Progettazione, test e implementazione di un supporto informatico per la corretta identificazione del DM impiantato. In collaborazione con la Regione Puglia definizione e test delle procedure per l'applicazione sistematica di misure dell'esito basate sulla qualità della vita. Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico. Implementazione del tracciato record sul ginocchio nelle partecipanti in cui è già presente un Registro regionale ed estensione alle altre Regioni. Conclusione dello studio di validazione del questionario HOOS e avvio dello studio di validazione del questionario *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) per l'articolazione del ginocchio basato sull'analisi di misure psicometriche. Partecipazione all'*International Society for Arthroplasties Registry* (ISAR). Inclusione nello studio di Abruzzo, Calabria e Liguria. Arruolamento delle Regioni

Friuli Venezia Giulia, Umbria, Molise, Campania, Sardegna. Aggiornamento del Comitato scientifico per includere i rappresentanti di Abruzzo e Calabria. Studio delle modalità di emanazione a livello regionale di normative che sanciscano l'obbligatorietà della registrazione. Definizione di modelli di *risk adjustment*. Costituzione di un gruppo di lavoro specifico sul tema della privacy. Collaborazione con le società scientifiche per elaborare una proposta per realizzare il Registro degli interventi di sostituzione protesica della spalla e della caviglia. Costituzione di un network internazionale in collaborazione con i Registri catalano, inglese, norvegese, danese, svedese e finlandese finalizzato a presentare uno studio sulla definizione di modelli per la valutazione dell'esito in chirurgia protesica, l'introduzione di misure sulla qualità della vita e la misura delle infezioni. Definizione di materiale informativo per i pazienti. Organizzazione di eventi formativi e informativi in collaborazione con gli *stakeholder* coinvolti e indirizzati agli operatori sanitari, ai fabbricanti e ai pazienti.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la sperimentazione nella ricerca biomedica. Ad esempio, i modelli animali permettono di validare alcune osservazioni scientifiche ottenute in modelli cellulari *in vitro*, come l'attività dei farmaci, valutandone adeguatamente gli effetti terapeutici e tossici prima di passare a protocolli sperimentali nell'uomo stesso. Per questo motivo, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta come complemento insostituibile in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini rappresentano per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie.

Negli ultimi anni, dato il loro valore strategico, topi modificati geneticamente sempre più sofisticati sono stati generati per dare risposte sempre più precise alle domande dei ricercatori nell'ambito della ricerca di base e negli studi preclinici. Ceppi di topi deficienti per fattori specifici, definiti *knock-out* (KO) perché ottenuti eliminando un gene specifico, e di topi transgenici, che esprimono un transgene, rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. Strumenti necessari per lo studio del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche sono anche i topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e i topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini umanizzati, cioè di topi con immunodeficit grave di valore insostituibile per la possibilità di poter riprodurre nel topo, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, alcuni sistemi fisio-patologici umani. Ad esempio, lo studio delle interazioni cancro/ospite si avvale del prezioso utilizzo dei modelli murini umanizzati *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), NOD/SCIDIL2rg^{-/-} (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg^{-/-}, ovvero animali privi dei linfociti T e B e delle funzioni dell'immunità innata mediate da varie citochine. Il loro impiego permette di ottimizzare l'uso di materiali biologici derivati da paziente, quali cellule tumorali primarie, e

pertanto non rinnovabili, indispensabili nella fase di validazione clinica dei risultati ottenuti dallo studio dei modelli. Essi consentono la generazione di xenograft, cioè di tumori umani, riccamente cellulati e riproducibili, capaci di crescere nel topo dopo impianto di piccoli frammenti di tumori primari criopreservati. Questi animali possono inoltre essere ulteriormente “umanizzati”, cioè in essi può essere ricostituito un sistema immunitario umano mediante trapianto di cellule staminali emopoietiche umane, diventando un importante strumento per un’analisi comparata delle interazioni tra sistema immunitario e tumore nell’uomo.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficit, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poiché le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato immunodeficit, afferente al Dipartimento di EOMM, è dotato di sistemi di barriera P3 e ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l’uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli xenograft anche su larga scala. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l’allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto immunodeficit, e da topi transgenici. L’elevato livello formativo del personale addetto permette l’allevamento di questi topi in modo strettamente controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche e l’assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali inerenti agli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Negli ultimi anni lo stabulario/laboratorio speciale EOMM è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all’ISS, e le caratteristiche uniche di molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell’ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM sono:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV e HCV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull’utilizzo di DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del ruolo dell’IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB transgenici per l’oncogene HER-2/Neu (Modello BALB-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IFN-I nell’infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino del virus di Epstein-Barr, o Epstein-Barr virus – EBV) e nella risposta a vaccino terapeutico (Modello 129-IFNAR-I KO);
- valutazione dell’effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di *Interferon Regulatory Factor 8* (IRF-8) nel differenziamento e nell’attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell’infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con Bacillo Calmette-Guerin (BCG) (Modello IRF-8 KO);

- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Programmazione triennale

Nel corso di questo triennio, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM prevede di continuare a svolgere la propria attività di mantenimento ed espansione delle colonie di topi in esso stabulate e di sostenere l'allestimento di nuove colonie programmato per il 2012. Quest'attività sarà di supporto al proseguimento e al completamento dei progetti di ricerca attualmente in corso. Si prevede inoltre una fase d'implementazione che renderà la struttura più competitiva e fruibile per l'avvio e lo svolgimento di nuovi progetti di ricerca strategici nell'aria biomedica.

In particolare, nell'ambito dei modelli murini umanizzati proseguiranno gli studi sulle IFN-DC, in relazione al loro uso come farmaci cellulari nello sviluppo di vaccini terapeutici contro il cancro, implementati da studi sulla modulazione e potenziamento di tale risposta. In collaborazione con l'officina farmaceutica FaBiocell saranno allestiti studi preclinici *in vitro* e *in vivo* per definire i protocolli ottimali per la preparazione dei vaccini basati sull'uso delle IFN-DC nel trattamento di linfomi indolenti e carcinoma della cervice uterina. A partire dal 2012 si prevede inoltre la preparazione del dossier (IMPD) per l'autorizzazione della sperimentazione di fase 1 in questi due tipi di neoplasia. Topi NOD/SCID IL2rg^{-/-} e/o MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg^{-/-} saranno utilizzati per allestire modelli xenograft di altre patologie oncologiche e per valutare gli effetti di potenziali trattamenti terapeutici. Si prevede inoltre l'allestimento di modelli xenograft mediante l'utilizzo di cellule staminali tumorali (*Cancer Stem Cell*, CSC) come sistema preclinico innovativo per lo studio di trattamenti terapeutici più efficaci. Nell'ambito dei modelli murini transgenici e KO, proseguiranno gli studi di caratterizzazione della risposta immune antitumorale in diversi modelli KO oncologici in risposta a terapie correntemente in uso ed emergenti. Questi studi saranno complementati da analisi *ex vivo* di campioni da animali, effettuati attraverso strategie e tecnologie avanzate, come il *Gene Expression Profiling* (GEP), total-microRNA, dispositivi nanotecnologici di microfluidica. Inoltre saranno allestiti e sviluppati nuovi modelli KO, come topi deficienti per l'espressione di microRNA, per permettere la sperimentazione *in vivo* inerente quest'aria di ricerca. Si prevede, infine, l'uso dei modelli murini KO e transgenici disponibili nella struttura in oggetto per proseguire e implementare gli studi in corso sulla TB. In conclusione, va ricordato che lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto sia via web che attraverso incontri/stage delle persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. Nel complesso, l'attività programmata nel triennio 2012-2014 porterà alla messa a punto e allo sviluppo di modelli murini di dimostrata rilevanza sanitaria e la maggiore fruibilità dello stabulario/laboratorio speciale EOMM da parte di utenti interni ed esterni ad ISS permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite *ad hoc*. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

L'attività è finalizzata a rendere omogenee le attività poste in essere e la conoscenza del patrimonio biologico esisterà particolarmente: consenso informato, dati clinici, raccolta materiali biologici, classificazione dei materiali biologici, sistema di tracciabilità, gestione dei servizi di laboratorio, procedure operative standard (POS), sito web e catalogo dei materiali biologici disponibili. Gli ambiti principali sono le banche: genetiche, di sangue placentare, di cellule staminali, di cellule tumorali, di tessuti normali, di tessuti patologici, di microrganismi patogeni per l'uomo.

Attualmente è allo studio lo sviluppo di strumenti web per consentire alle biobanche di registrarsi come tali in modo da conseguire un autocensimento delle stesse e le loro caratteristiche, risorse conservate, caratteristiche informatiche, sistemi di qualità adottati, tipi di consenso utilizzati.

Favorire, attraverso la creazione di un *repository* delle POS utilizzate dai partecipanti, lo scambio delle metodologie al fine sollecitare un miglioramento continuo, innalzando la qualità nella gestione dei centri partecipanti.

Altro elemento da sottolineare è la messa a punto di modelli di consenso informato condivisi dalle strutture partecipanti al fine di semplificarne l'utilizzo e lo scambio dei materiali e lo studio di un sistema di tracciabilità, ovvero la messa a punto di un sistema che documenti lo spostamento dei campioni e consenta di conoscere in tempo reale la loro localizzazione e, nel caso, l'avvenuta distruzione; strumento necessario per garantirne l'uso nell'ambito concordato tra i partecipanti nell'utilizzo del materiale ai fini della ricerca.

Sempre nell'ambito della qualità e per diffondere le conoscenze, le modalità operative e dare supporto alla rete dei partecipanti verrà messa a disposizione una piattaforma di e-learning per l'organizzazione di corsi finalizzati alla formazione a distanza e facilitare l'innovazione attraverso il trasferimento delle conoscenze acquisite e sperimentate.

Verranno inoltre analizzate le caratteristiche del fascicolo sanitario elettronico (FSE) con l'obiettivo di creare degli strumenti per l'estrazione delle informazioni necessarie a corredo del materiale biologico. Altro argomento che si sta esplorando è legato ai registri di patologia, in particolare come legare i dati specifici della biobanca con quelli contenuti nei registri suddetti, in particolare nell'ambito oncologico.

Programmazione triennale

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (*firewall*, aree “*Demilitarized Zone*” – DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed *enterprise*, sistemi *antispam*, *intrusion detection e prevention*).

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine lo sviluppo di una piattaforma ad hoc che risponda ad esigenze specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato. Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al trasferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

Trial clinici di fase III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmacoresistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre

l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di metalloproteinasi-2 (MMP-2), una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali il fattore base di crescita dei fibroblasti (*base Fibroblast Growth Factor*, bFGF). In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia *debulking*.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di HPV ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof of concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia.

Tali studi sono rivolti a una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale e che potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Programmazione triennale

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia.

È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Nel corso dell'anno, proseguiranno gli studi volti ad identificare i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*, nonché di identificare il meccanismo d'azione degli HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi, invasione e progressione tumorale.

I risultati ottenuti con lo studio epidemiologico preparatorio indicano che è necessaria una dimensione campionaria compresa tra i 130 e 300 pazienti, a seconda che venga considerato

come obiettivo primario la progressione verso CIN2/3 o la regressione del CIN1, rispettivamente, perché lo studio clinico abbia la potenza statistica sufficiente per evidenziare un effetto anti-tumorale degli HIV-PI in questo contesto clinico.

Il disegno dello studio clinico è attualmente in corso di definizione e sono state avviate le attività preparatorie alla conduzione della sperimentazione clinica, inclusa la stesura della documentazione clinica necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il "Progetto BPAC" dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008 è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, è proseguita fino al 31 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. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia (vol. 12, suppl.1, 2011; vol 12(6), 2011).

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art. 1 comma 8 DL.vo 229/99). In quest'ambito, e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia, l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto al trattamento palliativo

(valvuloplastica) e all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della stenosi aortica severa sintomatica (studio OBSERVANT).

Programmazione triennale

Nel corso del triennio 2012-2014 sono previste le seguenti attività:

- Conclusione della raccolta dati dello studio OBSERVANT - Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa; analisi dati finale; stesura del rapporto finale e produzione di articoli scientifici su vari aspetti dell'argomento
- Avvio delle attività specifiche del progetto "*TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*" con reclutamento Centri e definizione specifica della metodologia; raccolta dati; analisi dati *ad interim* e finale; produzione di documentazione scientifica
- Valutazioni di tipo costo/efficacia utilizzando i dati del progetto OBSERVANT
- Avvio delle attività relative al progetto "*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*", *spin-off* dello studio OBSERVANT e coordinato dalla Regione Emilia Romagna, per le valutazioni relative alla qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR
- Costituzione di una rete europea tra Paesi che dispongono di Registri TAVI +/- AVR per la costruzione di una funzione di rischio europea e di criteri di indirizzo su cui basare le scelte terapeutiche
- Avvio di uno studio di fattibilità per valutazioni comparative di efficacia di trattamenti in cardiocirurgia che riguarderanno le nuove tecniche di intervento sulla valvola mitrale e il trattamento del Forame Ovale Pervio (FOP).

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della sanità pubblica. Il PSN 2006-2008 indica come obiettivo le seguenti strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio Sanitario Nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" e "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:

- 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;
- implementazione del sistema informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- sviluppo di un ambiente *On-Line Analytical Processing* (OLAP) di interfacciamento con il sistema informativo trapianti;
- sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Programmazione triennale

Nel triennio 2012-2014 il CNT continuerà con la pubblicazione dei dati sul sito del Ministero della Salute 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

Il morbillo e la rosolia sono malattie virali contagiose, prevenibili con la vaccinazione, che in assenza di misure preventive possono avere un grave impatto sulla salute della popolazione. Per quanto riguarda il morbillo, la malattia può determinare gravi complicanze, alcune delle quali possono portare a sequele permanenti e al decesso. La rosolia, invece, se contratta in gravidanza, può portare a morte intrauterina, aborto o gravi malformazioni nel neonato (sindrome della rosolia congenita).

L'eliminazione del morbillo e la riduzione dell'incidenza della rosolia congenita (RC) rappresentano quindi, in Italia, importanti priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. Tali obiettivi si inseriscono in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni della WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo e due regioni hanno stabilito obiettivi di eliminazione della rosolia.

In Italia, il primo Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc), approvato nel 2003, prevedeva di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di RC < 1 caso per 100.000 nati vivi per anno. La strategia di vaccinazione del PNEMoRc includeva il raggiungimento e mantenimento nel tempo di CV >95% per due dosi di vaccino Morbillo - Parotite - Rosolia (MPR) e il rafforzamento della sorveglianza delle malattie bersaglio. Negli anni successivi all'approvazione del PNEMoRc sono stati compiuti notevoli progressi, tuttavia gli obiettivi di copertura vaccinale per MPR non sono stati raggiunti e continuano a verificarsi epidemie di morbillo e casi di RC. Pertanto, il 23/3/2011 è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, il nuovo PNEMoRc 2010-2015, che ribadisce gli obiettivi generali che la Regione europea della WHO ha fissato per il 2015: l'eliminazione dei casi di morbillo endemico, l'eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell'incidenza dei casi di RC a <1 caso ogni 100.000 nati vivi, entro il 2015.

Gli obiettivi del nuovo Piano sono quelli di:

- raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la prima dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e > 90% in tutti i distretti;
- raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del dodicesimo anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti;
- mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i due anni;
- ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della RC e degli eventi avversi al vaccino;
- migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;
- garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La valutazione del Piano di eliminazione del morbillo prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l'analisi periodica dei risultati dell'attività vaccinale mediante la rilevazione

epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive in questione e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale

Programmazione triennale

Nel 2012-2014 il Reparto di Epidemiologia delle malattie infettive del CNESPS continuerà a promuovere e monitorare le attività del PNEMoRc 2010-2015 per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo, rosolia e RC, documentare i progressi raggiunti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere. Gli indicatori di processo per la valutazione del Piano sono: la proporzione di persone nella popolazione target attivamente invitate alla vaccinazione; la frequenza di eventi avversi; la tempestività (entro 24 ore dalla diagnosi) e livello di completezza delle notifiche (>80% dei casi con informazioni su variabili chiave); la proporzione di ASL con protocolli per la trasmissione delle positività al rubeo-test effettuato in gravidanza dai laboratori di analisi delle ASL; la proporzione di casi di morbillo e rosolia con conferma di laboratorio (>80%); la percentuale di casi confermati in cui è stata identificata la fonte di contagio (>80%); la percentuale di focolai indagati (100%); la proporzione di ASL con protocolli operativi per la vaccinazione delle donne suscettibili ricoverate per parto o interruzione di gravidanza (>95%); la proporzione di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel *post partum* e *post* interruzione di gravidanza, per ASL (>95%); il numero di corsi/seminari per gli operatori sanitari; il numero di attività di comunicazione rivolte alla popolazione generale; il numero di feedback periodici sull'andamento del Piano agli operatori sanitari.

Per la valutazione dei risultati verranno utilizzati i seguenti indicatori: incidenza annuale del morbillo e della rosolia (obiettivo < 1 caso/1.000.000 abitanti); incidenza della RC (obiettivo <1 caso/100.000 nati vivi); numero di ricoveri per morbillo; proporzione di casi di morbillo e di rosolia precedentemente vaccinati; numero di decessi; copertura vaccinale (CV) per MPR entro i due anni di età a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%); CV per MPR nei bambini di oltre due anni di età e negli adolescenti fino a 15 anni, per coorte di nascita e anno di calendario, a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%); CV per la seconda dose di MPR per coorte di nascita e anno di calendario, a livello di ASL, regionale e nazionale (>95%) e distrettuale (>90%).

Per quanto riguarda le attività di sorveglianza del morbillo, della rosolia in gravidanza e RC, nel triennio verranno continuate le attività di sorveglianza e verrà effettuata l'analisi periodica dei dati e la loro diffusione anche tramite pubblicazioni scientifiche. Visto che il nuovo PNEMoRc ha incluso tra gli obiettivi l'eliminazione della rosolia sarà necessario migliorare la sorveglianza anche di questa malattia possibilmente introducendo una sorveglianza integrata morbillo-rosolia con la conferma di laboratorio dei casi di rosolia. Dovrà essere inoltre adottata una definizione di caso di rosolia.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato dal Direttore del Reparto di Tossicologia alimentare e veterinaria del Dipartimento SPVSA) ha elaborato il documento "La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini"

disponibile dal 2007 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS (<http://www.iss.it/inte>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata alla identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni. Esso è stato successivamente integrato nel 2010 con una definizione di priorità e obiettivi per l'analisi del rischio ("Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" <http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=200&lang=1&tipo=3>).

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dall'EFSA (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della 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, indica le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici; pertanto, il principale obiettivo attuale del progetto speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

Programmazione triennale

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell'esposizione a IE, le attività previste in ISS, nel triennio 2012-2014, 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), un incontro nazionale sullo sviluppo e uso dei *biomarker* nel campo degli IE e per l'integrazione tossicologia-epidemiologia.

Attività gestionale, tecnica e amministrativa

Direzione Generale

L'attività che la Direzione Generale si propone di realizzare nel triennio consta principalmente degli obiettivi e delle finalità attribuite alle strutture da essa dipendenti.

A tale proposito si riportano di seguito le preminenti linee di attività sulle quali le Direzioni Centrali, rispettivamente quella del Personale e quella delle Risorse Economiche, intendono concentrare la loro attenzione nel triennio in questione.

Alle priorità evidenziate dagli stessi Direttori Centrali, la Direzione Generale ritiene aggiungere alcuni obiettivi ritenuti rilevanti ai fini di una migliore gestione delle risorse umane ed economiche e al fine di superare talune criticità emergenti.

Si ritiene indispensabile procedere alla ricognizione, messa a punto, valutazione e verifica di un nuovo sistema di rilevazione delle presenze del personale, che consenta un monitoraggio e un controllo puntuale degli ingressi in Istituto. È necessario attuare una rigorosa azione di controllo sulle autorizzazioni rilasciate per l'ingresso delle varie figure professionali, sulle coperture assicurative da richiedere o verificare preliminarmente all'ammissione alla frequentazione nelle varie strutture.

Su un altro piano si ribadisce la necessità di predisporre criteri e metodologie di carattere oggettivo e concreto per procedere all'assegnazione del personale alle varie strutture dell'ente, siano esse di tipologia scientifica che amministrativo-contabile.

Pur riconoscendo le peculiarità delle attività svolte dai singoli uffici dell'amministrazione dell'ente si pone, quale esigenza improcrastinabile, la necessità di una migliore ed efficace sinergia tra gli uffici delle Direzioni Centrali.

Pertanto, pur nelle diversità delle competenze loro assegnate a livello istituzionale, si ritiene indispensabile che i Direttori Centrali elaborino e diano attuazione a procedimenti obiettivi che consentano la sicura, efficace e corretta circolazione delle informazioni tra gli Uffici.

Ciò al fine di evitare la parcellizzazione dei processi amministrativi-contabili e al fine di favorire per gli utenti dell'ente, siano essi dipendenti piuttosto che fruitori esterni dei nostri servizi, un'azione di maggiore efficacia ed efficienza.

In occasione della necessità di operare la riduzione degli uffici dirigenziali si procederà ad una revisione degli stessi rispetto alle loro competenze al fine di un necessario ammodernamento delle strutture amministrative nonché al fine di colmare le criticità evidenziate in alcuni settori.

La Direzione Generale si propone altresì di perseguire l'attività di rendicontazione di carattere sociale avviata nel 2011 e sfociata nella realizzazione del Bilancio di Sostenibilità 2010, attraverso una programmazione di attuazione di tale rendicontazione nel triennio in questione.

L'attività che la Direzione Generale intende perseguire nel triennio, se da un lato si svolge nel settore più prettamente amministrativo suesposto, dall'altro si svolge nel settore tecnico e della sicurezza, nell'ambito del quale vengono realizzate attività di grande rilievo e cruciali sia per il benessere e la sicurezza dei lavoratori tutti, sia per la conservazione, l'ammodernamento e la manutenzione del patrimonio edilizio-strutturale dell'ente, e dunque della storicità e della sua peculiarità.

Gli obiettivi e le linee di attività tracciate per l'Unità della Gestione Tecnica, Patrimonio Immobiliare, Tutela della Salute e Sicurezza dei Lavoratori (GTPSL), che risiedono in parte nel Documento di valutazione dei rischi dell'ente e nel programma delle opere pubbliche e, in quanto allegato ai bilanci e ai verbali delle deliberazioni del Consiglio di Amministrazione, rappresentano la sintesi delle principali aspettative programmatiche della Direzione.

Nel corso del triennio 2012-2014 le attività dell'Unità di GTPSL saranno volte alla conclusione del lavoro programmato e progettato negli anni precedenti. Di seguito si elencano i

principali progetti che si intende portare a compimento e il crono programma dell'attività conseguente.

Nel prosieguo si individuano le attività distinte per i due settori di competenza dell'Unità:

- Settore tecnologico manutentivo
- Settore sicurezza sul lavoro.

Attività tecnica

Settore tecnologico manutentivo

Nel triennio in questione si pone l'obiettivo di effettuare, periodicamente, tutta la manutenzione ordinaria e straordinaria di cui l'Istituto ha necessità.

In particolare, per l'anno 2012, si farà fronte alla manutenzione edile e degli impianti tecnologici con uno specifico appalto annuale di lavori. La procedura negoziata risulta avviata e si concluderà a marzo del 2012. Dal mese di aprile, e per un periodo di circa un anno, si farà fronte alla manutenzione ordinaria e straordinaria con questo tipo di appalto annuale. Nel corso del 2012 si dovrà effettuare una nuova progettazione per il triennio successivo, 2013-2015. Tale progetto dovrà indicare nel dettaglio gli interventi di manutenzione straordinaria che si rendono necessari in seguito all'esperienza che si manifesterà nel corso del 2012.

È presumibile che i costi dell'appalto possano diminuire rispetto a quanto appaltato nel 2012 per tener conto sia dell'appalto di lavori di cui si disporrà nel 2012 e sia di tutti gli interventi straordinari che sono programmati e già inseriti nel programma triennale dei lavori. Probabilmente il progetto evidenzierà la necessità di dotarsi di un appalto di manutenzione che sia articolato su tre anni e non su uno come per il 2012. Anche questa estensione temporale potrebbe costituire il presupposto per un ulteriore abbassamento dei costi. L'obiettivo a cui tendere è un dimezzamento dei costi rispetto a quanto appaltato nel 2012, facendo scendere il fabbisogno dell'ISS a circa 500.000 euro/anno in luogo del 1.000.000 € per il 2012 e dei 2.100.000 € che furono necessari nel 2008.

Tale diminuzione dei costi potrà essere ottenuta anche grazie ai numerosi interventi previsti e attinenti soprattutto il campo della sicurezza sul lavoro, su cui finalmente è stato reso operativo il finanziamento di cinque milioni di euro da parte del Ministero della Salute. Nel corso del triennio in questione, infatti, si provvederà ad attuare il programma triennale dei lavori pubblici già deliberato dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS e in particolare:

- Ristrutturazione dell'aula Giardino d'Inverno
Conclusione nell'anno 2012 della progettazione esecutiva, con validazione e approvazione. Acquisizione delle autorizzazioni e affidamento dell'appalto.
In considerazione dell'importo dei lavori dovrà essere svolta una procedura di gara aperta e l'affidamento materiale dei lavori può essere ragionevolmente previsto per la fine dell'anno 2012.
- Lavori di manutenzione straordinaria dei servizi igienici dell'ISS
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. La redazione del progetto è stata effettuata, è prossima la validazione e l'approvazione. Entro il primo semestre del 2012 si procederà all'affidamento, anche in considerazione dell'importo dei lavori, a base d'asta che consente il ricorso ad una procedura negoziata anche senza bando.
- Manutenzione straordinaria delle scale antincendio
Avviata la progettazione in collaborazione con il Comando provinciale dei vigili del fuoco di Roma. Il progetto generale consentirà di ottenere il certificato di prevenzione incendi dell'intero immobile di Viale Regina Elena 299. Nel corso del 2011 è stato

ottenuto il certificato di conformità antincendio e su questa base si è considerata insufficiente la manutenzione sulle scale antincendio così come era stata prevista nel corso degli anni precedenti. Si è preferito quindi rimandare ad un progetto complessivo autorizzato dai Vigili del fuoco prima di effettuare interventi spot che potrebbero non rispondere completamente alla normativa in vigore.

- Ristrutturazione impianto illuminazione d'emergenza
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. La progettazione esecutiva di questo intervento è stata inglobata nella progettazione esecutiva della ristrutturazione degli impianti elettrici dell'ISS, perché costituenti un *unicum* imprescindibile che richiede analoghe professionalità sia per la progettazione che per la esecuzione materiale dei lavori. La progettazione è stata consegnata a febbraio del 2012 e dopo la validazione è presumibile, considerato l'importo, indire una procedura aperta per il reperimento dell'appaltatore. È presumibile che l'affidamento dei lavori possa avvenire entro il 2012 e l'esecuzione materiale dei lavori proseguire per almeno tutto il 2013.
- Manutenzione straordinaria degli impianti elevatori
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. La progettazione definitiva è stata consegnata entro il 2011. Non è stato rispettato l'elenco annuale dei lavori per il 2011 poiché, a causa di un incidente occorso a una dipendente, è stato necessario espungere dal progetto alcuni impianti e procedere dunque ad una rivisitazione del progetto stesso; ciò non ha consentito l'appaltabilità dell'opera entro il 2011. In considerazione dell'importo dei lavori è prevedibile che il progetto possa essere validato entro marzo del 2012 e appaltato con una procedura negoziata entro maggio 2012. L'esecuzione dei lavori comporterà circa sei mesi di tempo.
- Ristrutturazione impianti di climatizzazione a servizio dell'edificio otto
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. La progettazione è stata già eseguita da un gruppo di lavoro interno all'ufficio e sul progetto sono stati acquisiti già i pareri necessari. A causa dell'importo limitato è lecito immaginare una validazione del progetto e la relativa approvazione entro marzo 2012 nonché l'affidamento dei lavori tramite una procedura negoziata entro maggio 2012. I lavori potranno essere completati, di conseguenza, entro dicembre del 2012.
- Ristrutturazione impianti di condizionamento dell'aula magna dell'ISS
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. Il progetto definitivo è stato già redatto da tecnico esterno ed è in corso la validazione del progetto stesso. Effettuata la validazione, considerato l'importo dei lavori, si potrà procedere anche con procedura negoziata e quindi consegnare i lavori entro luglio del 2012. I lavori termineranno presumibilmente entro luglio del 2013.
- Ristrutturazione degli impianti elettrici
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. A questo proposito si veda il punto relativo alla ristrutturazione dell'impianto di illuminazione d'emergenza.
- Manutenzione straordinaria, risanamento conservativo e restauro delle facciate esterne degli immobili
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. A questo riguardo è stato stipulato un accordo quadro con la Facoltà di Ingegneria dell'Università di Roma che ha fornito la propria consulenza e competenza scientifica per individuare gli interventi prioritari e le modalità di intervento sulle superfici delle facciate dell'edificio principale. In considerazione dell'alto valore architettonico dell'immobile il progetto definitivo dovrà essere redatto (presumibilmente entro luglio 2012) e inviato, per le autorizzazioni di competenza, alle rispettive soprintendenze. Ottenuti tutti i pareri si potrà

procedere alla validazione e approvazione del progetto stesso. A questo riguardo, vista la similarità delle lavorazioni e soprattutto degli apprestamenti necessari (vedi ponteggi), anche in accordo con l'Università di Roma, si è immaginato di accorpare questo intervento con l'intervento di rifacimento degli infissi e superfici vetrate. In questo modo si possono realizzare importanti economie di gestione con riduzione dei costi complessivi dei due appalti. Il progetto definitivo approvato e validato sarà la base per un appalto integrato e in considerazione dell'importo complessivo dei lavori si potrà ricorrere anche ad una procedura negoziata con almeno dieci imprese e prevedere, con ragionevole approssimazione, la consegna dei lavori entro la fine del 2012.

- **Ristrutturazione dell'impianto di condizionamento dell'edificio 21**
Programma di interventi prioritari in materia di sicurezza sul lavoro. La progettazione è già stata eseguita con un gruppo di lavoro interno all'Ufficio ed è in corso la validazione del progetto stesso. Per l'entità dell'importo è ragionevole immaginare il ricorso ad una procedura negoziata e quindi un affidamento dei lavori per giugno del 2012. I lavori potranno essere quindi completati entro l'anno 2012.
- **Lavori urgenti necessari all'ottenimento del certificato di prevenzione incendi sull'edificio principale**
In considerazione del fatto che l'ISS ha già ottenuto il certificato di conformità antincendio nel corso del mese di febbraio 2012 si presenterà il progetto per il rilascio del certificato di prevenzione incendi. Ottenuto il nulla osta si potrà pensare ad effettuare la progettazione esecutiva degli interventi. Vista l'entità degli interventi è lecito attendersi un inizio dei lavori per marzo del 2013 e una fine di tali lavori per dicembre del 2013.
- **Interventi di consolidamento statico dell'edificio principale**
L'intervento, che costituisce di fatto un secondo stralcio di un primo intervento che si è concluso nel 2011, deve essere progettato e validato. In considerazione della difficoltà progettuale e dell'entità del lavoro, è ipotizzabile avere la progettazione preliminare per agosto 2012, la progettazione definitiva entro novembre 2012 e la progettazione esecutiva entro giugno del 2013. In considerazione dell'importo del progetto (oltre sei milioni di euro) le procedure di affidamento dei lavori risulteranno più laboriose e si protrarranno per tutto il 2013. La consegna dei lavori potrà avvenire non prima del gennaio 2014 e la fine di tali lavori può essere immaginata per dicembre del 2014.
- **Ristrutturazione corpo di collegamento edifici 15 e 20**
Si tratta di un intervento che il Consiglio di Amministrazione ha immaginato di realizzare grazie alla contrazione di un mutuo presso la cassa depositi e prestiti. La progettazione preliminare eseguita nel corso del 2011, quella definitiva ed esecutiva con relativa approvazione, può avvenire verosimilmente entro dicembre del 2012 e la consegna dei lavori, in considerazione dell'importo modesto dell'intervento, può avvenire entro aprile del 2013 permettendo la conclusione dei lavori entro il dicembre del 2013.
- **Ristrutturazione ex radiochimica**
Il progetto in questione rientra tra gli interventi da finanziare attraverso un mutuo della cassa depositi e prestiti. Il progetto preliminare è stato già redatto e il progetto definitivo è già stato consegnato. Si prevede di approvare il progetto entro luglio 2012, di affidare i lavori attraverso una procedura negoziata con almeno dieci imprese in modo da accelerarne la consegna a dicembre del 2012. I lavori potrebbero così terminare entro dicembre del 2012.
Realizzazione di un laboratorio a contaminazione controllata per le attività di ricerca sugli elementi in traccia e i nanomateriali del Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria del Dipartimento di SPVSA

Il progetto redatto da un gruppo di lavoro interno è stato consegnato sarà sottoposto a validazione entro marzo 2012. La possibilità di adire ad una procedura negoziata rende possibile la conclusione dei lavori entro dicembre del 2012.

- Lavori di adeguamento funzionale e normativo delle cabine elettriche di trasformazione MT/BT dell'ISS

Si tratta di un intervento il cui finanziamento si è immaginato di coprire con la contrazione di un mutuo della cassa depositi e prestiti. La progettazione preliminare è stata eseguita nel 2011. Per la particolarità delle lavorazioni e dell'argomento trattato si immagina di ricorrere ad un affidamento dei lavori di realizzazione e della progettazione definitiva ed esecutiva. In questo modo si risparmiano dei tempi in una progettazione superspecialistica come quella delle cabine di trasformazione e ricorrendo ai presupposti di un'elevata componente tecnologica delle opere da progettare si potrebbe ricorrere a questo tipo di appalto. I lavori potrebbero essere affidati entro giugno del 2012 e concludersi dopo le approvazioni delle progettazioni a carico della ditta affidataria entro il 2014.

- Manutenzione straordinaria presso il complesso dell'Istituto di Ricerca Sperimentale IRE di via delle Messi d'oro, per la realizzazione di una unità di prevenzione delle malattie croniche associate all'invecchiamento

Si tratta di un progetto il cui finanziamento è previsto a carico di un mutuo da attivare presso la Cassa depositi e prestiti. Il progetto definitivo è stato redatto e approvato da tutti gli organi competenti. È stato validato il progetto definitivo ed è stato consegnato il progetto esecutivo.

Nel corso del primo trimestre del 2012 il progetto può essere validato e può essere affidato il lavoro entro dicembre del 2012. I lavori conseguenti saranno realizzati nel corso del 2013 e conclusi entro marzo 2014.

Oltre agli interventi di manutenzione straordinaria sopra evidenziati e riconducibili alla manutenzione edile del complesso ISS, il Settore tecnologico manutentivo del GTPSL dovrà, nel corso del 2012, provvedere alla redazione dei seguenti capitolati speciali di appalto per una serie di servizi da mantenere di competenza:

- servizio di manutenzione straordinaria e ordinaria delle cappe chimiche per gli anni 2013-2014;
- servizio di manutenzione ordinaria e straordinaria degli impianti di climatizzazione per gli anni 2013-2014;
- servizio di manutenzione e conduzione delle centrali termiche negli anni 2013-2015;
- servizio di manutenzione degli impianti di acqua demineralizzata negli anni 2013-2015;
- servizio di manutenzione ordinaria e straordinaria delle aree verdi negli anni 2012-2014.

Risparmi di gestione

Dovrà persistere inoltre l'attenzione avuta nei confronti dei consumi energetici, che nel corso dell'anno 2010 ha consentito risparmi del 13%. Nel triennio 2012-2014 ci si pone l'obiettivo di una ulteriore riduzione del 15%.

Nel triennio 2012-2014 ci si pone altresì l'obiettivo del contenimento dei costi sugli appalti di servizi gestiti dalla GTPSL: a fianco infatti a risparmi dell'ordine del 20% ottenuti nel corso degli anni 2010 e 2011 ci si pone un ulteriore obiettivo di ridurre i costi del 10%. Il proposito può essere raggiunto anche in considerazione dell'ampliamento del tempo contrattuale dei singoli appalti di servizi che dovrebbero passare dagli attuali 12-24 mesi a 36 mesi.

Settore Sicurezza sul lavoro

In questo ambito si pongono ulteriori obiettivi nel corso del triennio 2012-2014 quali:

- Effettuare la sorveglianza sanitaria per la totalità dei dipendenti dell'ISS con rilascio delle relative idoneità sul lavoro.
L'obiettivo potrebbe essere raggiunto già a partire dalla fine del 2012, almeno oltre il 90%, in virtù della grande mole di lavoro effettuata nel corso dell'anno precedente. L'obiettivo sarà maggiormente rafforzato nel corso del 2013 quando il sistema di sorveglianza sanitaria entrerà a regime.
- Predisporre un servizio di medicina preventiva e di sorveglianza sanitaria con personale interno all'ISS.
L'obiettivo è quello di dotarsi di un servizio di medico competente interno e questo obiettivo potrebbe essere raggiunto già nel corso dell'anno 2013 attraverso opportune procedure concorsuali.
- Giungere attraverso anche il complesso delle deleghe ad un sistema di gestione della sicurezza in Istituto in conformità a quanto previsto dal DL.vo 81/08.
È già stato avviato il sistema di deleghe che sarà portato all'approvazione del Consiglio di Amministrazione ad inizio 2012. In virtù di questo si può immaginare di arrivare a regime con un sistema di deleghe in materia di sicurezza sul lavoro che coinvolga tutta la struttura (Direzione Generale, GTPSL, Dipartimenti, Centri, ecc.) entro l'anno 2012.
- Effettuare l'aggiornamento del piano di valutazione dei rischi.
È ragionevole attendersi che entro il 2012 si provveda ad una prima bozza di aggiornamento che sarà effettuato a cura del servizio prevenzione e protezione.
- Ridurre al minimo i rischi riscontrati nel piano di valutazione dei rischi attuale per i lavoratori con un obiettivo di ridurre almeno del 50% il numero degli infortuni nel triennio 2012-2014.
- Eliminare o ridurre i casi di aereodispersione di composti organici volatili negli ambienti di lavoro di almeno un ulteriore 50% nel prossimo triennio.
- Predisporre un nuovo capitolato speciale di appalto per effettuare le indagini sanitarie e visite mediche indispensabili per la sorveglianza sanitaria per gli anni 2012-2014.

Per quanto riguarda gli ultimi due punti si agirà attraverso i controlli sulle pratiche di laboratorio e attraverso l'opera di formazione rivolta in primo luogo ai nuovi assunti e a coloro che per la prima volta si accostano alle pratiche di laboratorio.

Attività amministrativa

Piano per il personale

Quadro normativo-finanziario

Le tematiche della programmazione del fabbisogno di personale, della determinazione delle piante organiche e del regime assunzionale nelle Pubbliche Amministrazioni (PA) hanno subito, negli ultimi anni, diverse e profonde rivisitazioni attraverso l'introduzione di normative sempre più restrittive e puntuali finalizzate al contenimento della spesa pubblica e alle esigenze di funzionalità e ottimizzazione delle risorse umane per il migliore funzionamento dei servizi pubblici e nell'ottica di maggiore responsabilizzazione dei dirigenti.

Giova ricordare, con particolare riferimento:

- Programmazione del fabbisogno di personale per il triennio 2011-2013
L'art. 39, comma 1, della L 449/1997 che ne prevede l'obbligo di elaborazione, l'art. 35, comma 4, del DL.vo 165/2001 che la richiama quale presupposto per le determinazioni relative all'avvio delle procedure di reclutamento nonché la nota circolare del

Dipartimento della Funzione Pubblica, condivisa con il Ministero dell'Economia e delle Finanze, n. 11786 del 22/2/2011 recante i principi generali in materia.

- Determinazione delle dotazioni organiche
La nota circolare del Dipartimento della Funzione Pubblica n. 51924 del 18/10/2011, la quale, nel rivolgersi specificatamente agli enti di ricerca e al fine di scongiurare un incremento dei costi della dotazione stessa, individua quale modalità di elaborazione la netta distinzione per profili professionali e per livelli.
- Regime assunzionale
La previsione del *turn over* e la conseguente definizione di specifici criteri per calcolare l'ammontare delle risorse finanziarie che l'Ente può utilizzare per le nuove assunzioni. Al riguardo si evidenziano: i) l'art. 1, comma 643, della L 296/2006, il quale prevede che "per gli anni 2008 e 2009 gli enti di ricerca pubblici possono procedere ad assunzioni di personale con rapporto di lavoro a tempo indeterminato entro il limite dell'80 per cento delle proprie entrate correnti complessive (...) purché entro il limite delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato complessivamente intervenute nel precedente anno" (*turn over* pari al 100%); ii) il DL 78/2010 che ha modificato l'art. 66, comma 14, del DL 112/2008 il quale ora prevede che "per l'anno 2010 gli enti di ricerca possono procedere (...) ad assunzioni di personale a tempo indeterminato nei limiti di cui all'articolo 1, comma 643, della legge 27 dicembre 2006, n. 296" (*turn over* pari al 100%). Per il triennio 2011-2013 gli enti di ricerca possono procedere, per ciascun anno, (...) ad assunzioni di personale con rapporto di lavoro a tempo indeterminato entro il limite dell'80 per cento delle proprie entrate correnti complessive (...), purché entro il limite del 20 per cento delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato intervenute nell'anno precedente (...). Le previsioni triennali sono state programmate, poi, sulla base del *turn over* calcolato alla luce di quanto disposto dal decreto interministeriale del 10/8/2011 adottato in applicazione dell'art. 35, comma 3, del DL 207/2008 recante le modalità applicative delle disposizioni di cui al comma 14 dell'art. 66 del DL 112/2008.

Dotazioni organiche

Nell'anno 2010 si è resa necessaria la rideterminazione della dotazione organica in seguito all'applicazione dell'art. 7 del Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro (CCNL) sottoscritto il 13/5/2009 relativo al personale del comparto delle istituzioni e degli enti di ricerca e sperimentazione che ha stabilito la soppressione del IX livello e il conseguente inquadramento del personale in servizio nel livello VIII del profilo di Operatore Tecnico (OPTER).

La Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica, con propria circolare DFP 0051924 P-4.17.1.7.4 del 18/10/2011 indirizzata agli enti di ricerca, ha fornito, tra l'altro, importanti istruzioni riguardanti la determinazione delle dotazioni organiche.

In particolare, gli enti di ricerca "devono elaborarle distinte per profili professionali e per livelli".

Tanto premesso, si è provveduto a rielaborare la dotazione organica distinta per profili professionali e per livelli in coerenza con quanto previsto dalla richiamata circolare.

Il personale in organico presso l'Istituto risulta essere di n. 1.882 unità in seguito alla distinzione per livelli all'interno dei profili approvata nel 2011 dal Consiglio di Amministrazione (Tabella 1) e dopo la rideterminazione avvenuta nel 2010 (Tabella 2).

Tabella 1. Attuale dotazione organica (2011)

Qualifica	Livello	Dotazione organica	Carenze in dotazione organica
Dirigente di ricerca	I	95	
Primo ricercatore	II	304	
Ricercatore	III	264	
Totale Ricercatori		663	155
Dirigente tecnologo	I	11	
Primo tecnologo	II	22	
Tecnologo	III	19	
Totale Tecnologi		52	15
CTER	IV	166	
CTER	V	280	
CTER	VI	190	
Totale CTER		636	100
OPTER	VI	93	
OPTER	VII	37	
OPTER	VIII	115	
Totale OPTER		245	53
Dirigente generale		2	
Dirigente		12	
Totale Dirigenti		14	5
Funzionario di amministrazione	IV	60	
Funzionario di amministrazione	V	21	
Totale Funzionari di amm.ne		81	28
CAER	V	102	
CAER	VI	22	
CAER	VII	67	
Totale CAER		191	34
Totale		1882	390

Tabella 2. Precedente dotazione organica (2010)

Profilo professionale	Unità
Dirigente amministrativo I fascia	2
Dirigente amministrativo II fascia	12
Ricercatore	663
Tecnologo	52
Funzionario di amministrazione	81
Collaboratore di amministrazione (CAER)	191
Collaboratore tecnico Enti di Ricerca (CTER)	636
Operatore tecnico Enti di Ricerca (OPTER)	245
Totale	1.882

Programmazione triennale fabbisogno di personale

La circolare della Funzione Pubblica ha invitato anche gli enti di ricerca a ridefinire la loro programmazione triennale di fabbisogno di personale per il triennio 2011-2013 adeguandola ai limiti assunzionali nonché al nuovo contesto ordinamentale previsto.

Il piano triennale di fabbisogno di personale è stato sviluppato tenendo in considerazione:

- le assunzioni che saranno effettuate a seguito dei concorsi banditi nel corso del 2011 in virtù del DPCM del 29/11/2010 con il quale sono stati autorizzati 106 posti di varie qualifiche professionali;
- l'applicazione dell'art. 15 CCNL 21/2/2002 in linea con le istruzioni fornite nella suddetta circolare;
- l'applicazione dell'art. 54 CCNL 21/2/2002 progressioni di livello tra profili, cui si darà corso nel 2012;
- la chiamata di idonei di precedenti procedure concorsuali a tempo indeterminato.

Le previsioni triennali (Tabella 3), pertanto, sono state programmate sulla base del *turn over* calcolato alla luce di quanto disposto dal decreto interministeriale del 10/8/2011 adottato in applicazione dell'art. 35, comma 3, del DL 207/2008.

Tabella 3. Programmazione triennale fabbisogno di personale 2011-2013

Qualifica	Liv	Programma triennale					
		2011		2012		2013	
		bandi già autorizzati 2009-2010*	idonei nei concorsi	progressioni (art. 15)	assunzioni (vincitori e idonei)	progressioni (art. 15)	assunzioni (vincitori e idonei)
Dirigente di ricerca	I		1				
Primo ricercatore	II		4	6		4	
Ricercatore	III	52	3+12		10		4
Dirigente tecnologo	I	1	1				
Primo tecnologo	II		1	2		2	
Tecnologo	III	3	1		3		2
CTER	IV V VI	33			10		3
OPTER	VI VII VIII	8			3		
Dirigente generale		3					
Dirigente							
Funzionario amm.ne	IV						
Funzionario amm.ne	V	1	1		2		3
CAER	V VI VII	8			5		3
Totale		109	24	8	33	6	15

* DPCM DFP 56087 del 30/12/2009 (per i 3 dirigenti)

DPCM DFP 5261 del 28/01/2011 (per n. 106 posti)

La programmazione dell'approvvigionamento di risorse umane è stata elaborata sulla base delle esigenze segnalate dai diversi uffici e nel rispetto della sostenibilità finanziaria delle diverse scelte organizzative e dei vincoli posti dalla legge in materia di assunzioni.

La programmazione triennale prevede un consistente numero di assunzioni a tempo indeterminato a conclusione di una fase concorsuale iniziata con il DPCM DFP n. 5261 del 28/1/2011 di autorizzazione a bandire.

Le assunzioni trovano la loro copertura finanziaria per l'anno 2011 sulla base del *turn over* 2009/2010.

Questo, come stabilito dall'art. 1, comma 643, della L 296/2006, è pari al 100% delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato complessivamente intervenute nell'anno precedente.

Con riguardo alle assunzioni che saranno effettuate a partire dal 2012 si applicherà, invece, la disciplina introdotta dal DL 78/2010 il quale ha modificato l'art. 66, comma 14, del DL 112/2008, prevedendo che per il triennio 2011-2013 gli enti di ricerca possano procedere a nuove assunzioni solo entro il limite del 20% delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato intervenute nell'anno precedente.

Acquisita, infine, la relativa autorizzazione dal DFP, si procederà all'assunzione dei vincitori dei concorsi pubblici succitati e all'assunzione degli idonei già deliberata dal Consiglio di Amministrazione, nonché all'attuazione del programma di fabbisogno del personale deliberata per detto triennio dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 30/11/2011.

In particolare, detta programmazione prevede per i vari profili dell'Istituto:

- per l'anno 2011 l'assunzione di 133 unità di personale tra vincitori di concorso e idonei;
- per l'anno 2012 otto progressioni (art. 15 CCNL) e 33 assunzioni (vincitori e idonei);
- per l'anno 2013 sei progressioni (art. 15 CCNL) e 15 assunzioni (vincitori e idonei).

Si procederà, altresì, una volta deliberate le relative modalità da parte del Consiglio di Amministrazione, ad espletare il concorso pubblico a tre posti di OPTER – VII livello e il concorso a un posto per il profilo di Tecnologo.

Alle assunzioni delle risorse umane individuate all'interno del programma triennale devono aggiungersi le assunzioni dei soggetti appartenenti alle categorie di cui all'art. 1 della L 68/99 fino al limite di saturazione della quota stabilita dall'art. 3 della stessa legge.

Si rappresenta, infine, che l'ISS, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 30 del DL.vo 165/2001 e dalla circolare del DFP del 22/2/2011, ha avviato diverse procedure di mobilità volontaria per l'immissione in ruolo, prioritariamente, dei dipendenti provenienti da altre amministrazioni in posizione di comando, che avevano presentato domanda di trasferimento nei ruoli.

Borse di studio e contratti a tempo determinato

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.

Rilevante notare che, progressivamente, si tende a ridurre il numero dei contratti a tempo determinato in conseguenza della conclusione delle procedure di stabilizzazione e dei concorsi nei quali una particolare riserva di posti e di punteggio è stata prevista per il personale precario di cui all'art. 1, comma 519, della Legge 27/12/2006 n. 296 e all'art. 3, comma 90, della Legge 24/12/2007 n. 244.

Piano per le risorse

La predisposizione del bilancio di previsione per l'anno 2012 ha confermato il trend positivo, già verificatosi nel 2011, di un miglioramento della situazione dei trasferimenti erariali, invertendo, così, la tendenza degli anni passati, in cui le riduzioni di questi ultimi avevano penalizzato l'attività dell'Ente, consentendo, a volte, il mantenimento della sola spesa obbligatoria.

In passato, infatti, a causa dei vari tagli operati alla spesa pubblica, sia dalle leggi finanziarie che da provvedimenti *ad hoc*, si era realizzata una situazione di "congelamento" di qualsiasi investimento, con un aumento dell'obsolescenza del parco apparecchiature e delle vetustà delle infrastrutture.

Nel 2011, infatti, la dotazione strutturale dell'ente è stata commisurata alle richieste di fabbisogno, consentendo (oltre al già citato mantenimento della spesa obbligatoria) anche il finanziamento della spesa corrente, in una dimensione di maggior respiro.

Ciò ha consentito di predisporre la programmazione, tra l'altro, di quota parte degli interventi di rifacimento strutturale.

Tale dotazione, inoltre, globalmente confermata anche per il triennio di riferimento, ha consentito di assicurare idonea copertura anche alla programmazione del fabbisogno del personale.

Altro dato positivo che l'Istituto gestirà nel triennio in esame è il finanziamento straordinario assegnato per l'acquisto di apparecchiature scientifiche e richiesto in considerazione delle mutate normative per l'accreditamento dei laboratori destinati al controllo delle analisi di revisione.

Si è reso necessario dotare alcune strutture delle strumentazioni necessarie al fine di ottenere l'accreditamento per metodi indispensabili ai fini dello svolgimento di attività obbligatorie.

Inoltre, alcune strutture che svolgono un ruolo rilevante anche in situazioni di vera emergenza sanitaria per eventi epidemici, necessitano di strumentazioni idonee e aggiornate per fare fronte alle innumerevoli richieste e all'accreditamento dei vari laboratori. Ciò anche in relazione all'insostituibile ruolo che l'ISS svolge quale centro di riferimento nazionale ed europeo per molte patologie infettive.

Tali fenomeni positivi hanno consentito di superare il paradosso che si era realizzato nel precedente triennio per cui da un lato si aumentavano i compiti dell'Istituto diminuendone contemporaneamente le risorse.

L'auspicio è che, nel prossimo triennio, continui l'illustrato trend positivo; tuttavia si incentiveranno ulteriormente le attività convenzionali e brevettuali.

Attività convenzionale

Quanto all'attività convenzionale si sottolinea nuovamente come l'Istituto ha registrato, negli ultimi anni, significativi incrementi di risorse derivanti da più fonti, quali quelle della UE, del MIUR, del MAE 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; le relative risorse, inoltre, possono essere ragionevolmente considerate aggiuntive a quelle strutturali.

Come già rappresentato più volte, i vari momenti di "criticità" finanziaria sono stati affrontati incentivando sempre più l'attività convenzionale, che vede l'Istituto collaborare con organismi nazionali e internazionali nei settori istituzionali di attività. La capacità attrattiva dei ricercatori dell'Istituto, unitamente all'*expertise* che, a livello nazionale e internazionale

caratterizza le attività dell'ISS, ha consentito, infatti, di recuperare risorse aggiuntive con cui bilanciare, se non addirittura portare in attivo, la dotazione finanziaria dell'ente.

Tale rilevante ruolo di integrazione delle risorse strutturali svolto dalle convenzioni determina, pertanto, una necessaria diversificazione e implementazione delle relative attività amministrativo-contabili; tali fasi costituiranno uno dei principi informatori della programmazione del triennio 2012-2014.

In tale contesto, continuando nella valutazione dell'incidenza dei costi che l'Istituto sostiene per portare avanti i progetti commissionati e al fine di recuperare le relative risorse, si ritiene di dover procedere all'implementazione dell'attuale struttura del bilancio, potenziando la contabilità analitica.

Nel 2011, infatti, è già iniziata un'analisi di fattibilità delle attuali funzioni del sistema contabile; nell'anno 2012 si proseguirà in tale attività, avendo come obiettivo finale quello di rendicontare analiticamente i costi e i ricavi per ogni singolo centro di responsabilità amministrativa; procedendo, nell'ambito di ciascuno di questi, alla rilevazione dei costi e dei ricavi per progetto e/o servizio.

In una prima fase, che, presumibilmente, durerà per tutto il 2012, si circoscriverà l'attività a tre strutture, individuate quali strutture "pilota" e si procederà codificando nuovi conti di contabilità analitica, impostando e attivando nuove funzionalità nell'ambiente software in uso. L'attività degli utenti verrà esaminata e indirizzata in modo tale che ad ogni scrittura contabile corrisponda il maggior numero di scritture di contabilità analitica, sempre più dettagliate.

Altro elemento costante di programmazione nel triennio in esame sarà l'applicazione e il monitoraggio della rideterminazione della quota percentuale di spese generali da applicare sui contributi che l'Istituto riceve da enti finanziatori esterni per lo svolgimento di specifiche attività di ricerca, e da destinarsi al rimborso dei costi indiretti (cosiddetto *overhead*).

Il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto, con atto programmatico adottato a dicembre 2011, contestualmente all'approvazione del bilancio per l'anno 2012, ha deliberato, infatti, la rideterminazione della quota in esame.

Tale rideterminazione si è resa necessaria considerando che, negli ultimi anni, si sta verificando che la tipologia prevalente di convenzione stipulata è quella in cui l'Istituto ricopre il ruolo di coordinatore rispetto a numerosi partner di progetto, con un conseguente maggiore utilizzo della struttura amministrativa; per questo motivo si è ritenuto congruo aumentare la quota di *overhead* riconosciuta all'Istituto effettuando una revisione delle percentuali da applicare sui contributi ricevuti, per il recupero di una quota di costi indiretti secondo lo schema seguente:

- una percentuale fino al 10% per finanziamenti inferiori o uguali ad € 100.000.00;
- una percentuale fino al 15% per finanziamenti superiori ad € 100.000.00;
- una percentuale fino al 20% del totale dei costi diretti, esclusi eventuali subcontratti, per tutti i finanziamenti erogati dalla CE al fine di consentire anche il recupero delle spese sostenute per i progetti ma ritenute dalla CE inelleggibili (quote IVA e IRAP).

Le percentuali sopra riportate, tranne che per i contributi CE, andranno riferite all'importo complessivo del finanziamento, indipendentemente dalle eventuali quote da trasferire a unità esterne.

Da quanto sopra previsto rimarranno esclusi i casi in cui le condizioni contrattuali proposte dall'ente finanziatore (che dovranno essere opportunamente documentate) non riconoscano espressamente il recupero di tali percentuali.

Inoltre, continuerà ad essere adottata, ove riconosciuto dalle modalità di rendicontazione dell'ente finanziatore, oltre la quota di *overhead*, anche una quota dei costi diretti rappresentati dalle ore/uomo del personale strutturato che collabora alla ricerca per una percentuale superiore al 10%.

L'importanza del recupero dei costi indiretti determinerà una riorganizzazione del settore convenzioni secondo le linee di seguito indicate:

- rafforzamento dei rapporti con gli enti finanziatori, sia nazionali che internazionali, attraverso la partecipazione alle riunioni preparatorie dei vari bandi, al fine di supportare al meglio i ricercatori sia nella ricerca delle fonti di finanziamento che nella stesura dei budget di progetto;
- incremento dell'attività sulla protezione della proprietà intellettuale, al fine di tutelare il know-how dell'ISS e di sviluppare la commercializzazione dei risultati ottenuti dall'esecuzione di progetti di ricerca;
- implementazione del supporto al coordinamento di importanti progetti di ricerca;
- riaccentramento di tutte le fasi di spesa dei contributi che l'ISS riceve da enti finanziatori al fine di una più idonea gestione.

L'implementazione della contabilità analitica e dell'attività convenzionale riguardano la programmazione delle attività ordinarie della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche; entrambe le attività sono finalizzate ad un documento di bilancio sempre più articolato e al recupero dei costi derivanti dall'attività convenzionale.

È necessario soffermarsi anche su un ulteriore elemento di programmazione straordinaria che caratterizzerà il triennio in esame. Bisogna infatti riflettere sull'assetto organizzativo dell'Ente per verificarne la validità a dieci anni dalla sua trasformazione in ente pubblico. Nell'anno appena trascorso è, peraltro, iniziata un'analisi delle attività e delle procedure per individuare i momenti di criticità dell'organizzazione e per poter procedere a modifiche finalizzate al miglioramento dell'azione amministrativa.

Tale trasformazione dell'ISS in ente pubblico ha determinato le seguenti modifiche:

- autonomia finanziaria (i cui profili di criticità sono stati più sopra individuati), sintetizzabili nella dipendenza dell'Istituto dai trasferimenti erariali;
- decentramento delle procedure di acquisto e di missione ai singoli centri di responsabilità amministrativa (che si propone di riaccentrare per una gestione più omogenea e che consenta, inoltre, il recupero delle somme versate a titolo di IVA).

A dieci anni si ritiene, ormai, maturo il contesto per procedere ad una rielaborazione della struttura amministrativa da operarsi per aree funzionali con un conseguente effetto immediato di un ulteriore incremento della politica già adottata di contenimento dei costi e con una più efficace riallocazione delle risorse economiche.

Attività brevettuale

Nel 2011 l'ISS, nel perseguire i propri obiettivi di organo tecnico-scientifico dell'SSN, ha continuato a valorizzare le proprie molteplici attività di ricerca e sviluppo, promuovendo lo svolgimento di sperimentazioni cliniche e sviluppando tecnologie di avanguardia di interesse nazionale.

Preme sottolineare il fermo e costante impegno dei ricercatori ISS, profuso da sempre nel rispetto del codice di etica deontologica a protezione e difesa della salute pubblica.

Operosità e dinamismo negli studi scientifici stanno consentendo una sempre più prolifica elaborazione di nuove tecnologie, perseguendo un altro obiettivo strategico, quale quello di accrescere il portafoglio delle invenzioni brevettate dall'Istituto.

Il forte impulso che sta caratterizzando l'attività brevettuale offre, difatti, un incoraggiante, quanto concreto, indizio sulla capacità dell'ISS di riuscire, nel triennio 2012-2014, a incrementare ulteriormente le attività riguardanti l'innovazione, oltre che a potenziare la propria capacità e competenza ad attrarre partner industriali per la commercializzazione e la diffusione delle invenzioni messe a punto nei laboratori ISS.

A supportare tale convincimento, non solo i numeri (nell'ultimo anno: circa una decina di nuove invenzioni depositate, oltre venti le estensioni nei Paesi del *Patent Cooperation Treaty* e alcune concessioni di domande di brevetto), ma anche il consolidamento delle collaborazioni per la ricerca scientifica con importanti atenei italiani e stranieri (primo fra tutti, in termini di fecondità, la *George Mason University*), come pure i numerosi accordi di licenza sottoscritti con partner italiani ed esteri per il trasferimento tecnologico delle proprietà intellettuali.

Precisa linea di indirizzo dell'ISS, per il triennio che ci apprestiamo ad affrontare, è quella, quindi, di perseverare in questa direzione. Promosse a difesa della sanità pubblica e condotte come obiettivo primario, le varie attività di ricerca dell'Istituto stanno avendo un input talmente positivo tale da potenziare certamente, nel triennio 2012-2014, le capacità dell'Istituto di incrementare le innovazioni tecnologiche; conseguentemente, oltre a tali benefici, con lo svilupparsi dei dispositivi ideati e del know-how, si stima di riuscire ad ampliarne ulteriormente la capacità di commercializzazione.

Note conclusive

L'analisi del nuovo piano triennale 2012-2014 mette ulteriormente in luce la piena aderenza dell'attività dell'Istituto alla sua missione di organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e dell'SSN.

Si conferma la piena sinergia tra attività di ricerca e attività di servizio e controllo finalizzata alle esigenze del PSN. Infatti la ricerca sempre più ha acquisito le caratteristiche di traslazione delle nuove conoscenze nella direzione di una migliore possibilità di prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione di patologie rilevanti e di una migliore organizzazione dei servizi sanitari.

Complessivamente, nel triennio passato 2009-2011 le pubblicazioni scientifiche sono aumentate ed è aumentato il valore dell'impact factor che è salito a 2.328 rispetto al valore di 2.275 del triennio precedente.

La qualità della ricerca scientifica svolta è una sicura garanzia dell'attività di servizio e di consulenza portata avanti dall'ISS a favore dello Stato, delle Regioni e della Comunità Europea.

La procedura cosiddetta *from bench to bed side* è applicata a tutto campo dall'Istituto. La si può evidenziare dall'attività che verrà svolta nel corso del prossimo triennio da parte di tutti i Dipartimenti e Centri nazionali attraverso progetti speciali, accordi internazionali, registri nazionali, sperimentazioni cliniche, osservatori.

Di grande rilievo risulta il fatto che nel prossimo triennio potrebbe realizzarsi la registrazione clinica del vaccino anti HIV-TAT per uso terapeutico e la conseguente commercializzazione. La sperimentazione clinica di fase 2, in via di completamento, ha messo in evidenza benefici risultati nei pazienti HIV positivi sottoposti a terapia anti-retrovirale con abrogazione della disregolazione immunitaria e aumento della popolazione cellulare CD4.

Saranno altresì portate avanti e promosse sperimentazioni cliniche avanzate in oncologia in collaborazione con gli IRCSS oncologici, con università e con la *George Mason University*. Le nuove opportunità legate alla realizzazione della piattaforma oncoproteomica Italia-USA e alla caratterizzazione delle cellule staminali tumorali con bersaglio terapeutico saranno ampiamente utilizzate.

L'attività internazionale continuerà secondo le linee già sviluppate nei precedenti anni. In particolare, però, si segnala la rinegoziazione dell'accordo NIH-ISS nell'ambito del quale è prossimo alla firma l'accordo nel settore delle malattie rare. È d'interesse il fatto che le malattie rare nell'ambito degli NIH sono inserite nel contesto del neoformato Istituto di Medicina traslazionale che, come missione, persegue la ricerca finalizzata allo studio dei nuovi protocolli diagnostici e terapeutici.

Un obiettivo internazionale da perseguire per il prossimo triennio è l'attivazione di una rete coordinata dall'ISS che coinvolge i Paesi della riva sud del Mediterraneo. L'accordo di collaborazione con Cipro, Malta e Montenegro contribuirà alla formazione di questa rete.

Una nota particolare va dedicata ai problemi del personale e delle risorse finanziarie.

Attualmente, i posti in pianta organica sono 1.882. Recentemente è stato espletato un concorso che ha selezionato come vincitori 90 posizioni. Complessivamente, pertanto, esistono ancora 313 posizioni che risultano scoperte. I contratti a tempo determinato sono invece 395, numero fisiologico rispetto ai posti di pianta organica. La politica portata avanti dall'Amministrazione ISS negli ultimi dieci anni ha avuto l'effetto di regolarizzare gli assetti del personale. Infatti, le figure di Co.Co.Co. sono state drasticamente ridotte a fronte dell'acquisizione di posizioni di contratto a tempo determinato e di assunzioni in ruolo a tempo indeterminato di detto personale.

Tale azione si è rivelata di grande valenza sia sotto il profilo di un processo di normalizzazione, sia sotto il profilo della valorizzazione del personale dell'Istituto che rappresenta un patrimonio di competenze straordinarie. Ciò nonostante il fatto che le politiche di restrizione adottate in tanti anni hanno di fatto penalizzato risorse umane validissime. Infatti,

la possibilità per le assunzioni di usufruire del 20% del *turnover* è estremamente limitativo. Si spera nel prossimo futuro di ottenere un innalzamento almeno fino al 50% del *turnover*.

È il caso infatti di ricordare che in Italia il numero dei ricercatori rispetto al numero degli occupati è estremamente basso e sottodimensionato: tre ricercatori per ogni mille occupati rispetto ad una media europea del sei per mille.

Con riferimento alle risorse finanziarie, si vuole ricordare l'insufficiente dotazione strutturale che è sotto dimensionata rispetto ai compiti istituzionalmente attribuiti. Nel 2010 con la Legge Finanziaria era stata attribuita dall'Istituto una somma pari a € 94 milioni che ha generato grande sofferenza. Un aggiuntivo finanziamento strutturale di € 14 milioni per gli anni 2011-2013 ha reso possibile la funzionalità dell'Ente.

Si ritiene pertanto estremamente importante ottenere il rinnovo anche per il triennio 2014-2016 di tale finanziamento senza il quale diventerebbe fortemente problematico il pareggio del bilancio.

Un'ultima considerazione va fatta sul tema dell'ammmodernamento edilizio. Come è noto l'edificio che ospita l'ISS, struttura demaniale concessa in uso perpetuo e gratuito, è stato costruito nel 1934. Interventi sulla struttura edilizia effettuati nel corso degli ultimi anni hanno garantito importanti aspetti legati alla sicurezza e alla manutenzione, tuttavia le risorse erogate sono state insufficienti.

Per il prossimo triennio è necessario programmare un adeguato investimento edilizio, attraverso l'art. 20 o altri strumenti, per realizzare un'adeguata ristrutturazione del complesso degli edifici che compongono l'ISS. Un'alternativa a questo programma è la costruzione *ex novo* di una sede in area SDO o in altra area idonea da identificare.

In conclusione, si può dedurre che il piano 2012-2014 non solo è in linea con gli indirizzi tracciati nel PSN, ma si configura come uno strumento in grado di contribuire a promuovere quegli obiettivi di salute che sono una priorità nel passaggio da Governo della Sanità a Governo della Salute. Il riordino dell'Istituto di prossima emanazione potrà essere di ulteriore supporto lungo questa direzione.

Stampato in proprio

*Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità
viale Regina Elena 299
00161 Roma*

maggio 2012