



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
PIANO TRIENNALE 2006-2008**

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

Vol. 1

Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità. Piano triennale 2006-2008. Descrizione di Dipartimenti, Centri, Servizi e Progetti speciali. Vol. 1.

2006, vii, 193 p.

Il presente Piano Triennale 2006-2008 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 (2003-2005). Il secondo volume presenta le linee di ricerca e le attività di controllo previste per il triennio 2006-2008 suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi. Il terzo volume riporta in elenco alfabetico le pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS prodotte nel triennio 2003-2005.

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

Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità. Three Year Plan 2006-2008. Description of Departments, Centres, Services, and Special projects. Vol. 1.

2006, vii, 193 p. (in Italian)

This Three Year Plan 2006-2008 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 (2003-2005). The second volume offers the research programmes and the control activity for 2006-2008 divided into Departments, Centres and Services. The third volume contains the alphabetical list of the bibliographic references of the publications of ISS scientists in 2003-2005.

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.

INDICE

Lista degli acronimi	v
Premessa	vii
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.....	11
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica	14
Attività internazionali.....	15
L'Istituto Superiore di Sanità nel nuovo assetto dei servizi per la salute italiana	21
Trasformazioni legislative in Italia	23
Trasformazioni legislative a livello europeo.....	23
L'Istituto nella transizione dalla sanità alla salute.....	23
Piano Sanitario Nazionale 2006-2008	24
Attività dell'Istituto Superiore di Sanità.....	27
Attività di ricerca e controllo per Dipartimenti, Centri e Servizi	33
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	36
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	37
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze.....	39
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.....	42
Dipartimento del Farmaco	47
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....	51
Dipartimento di Sanità alimentare e animale.....	53
Dipartimento di Tecnologie e salute.....	57
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	60
Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.....	68
Centro Nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari.....	74
Centro Nazionale Trapianti.....	78
Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale.....	81
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali.....	83
Ufficio per le Relazioni Esterne	85
Risultati dell'Attività dell'ISS nel triennio 2003-2005	87
Progetti speciali	91
Accordo di collaborazione Italia-USA	93
Malattie rare.....	93
Oncologia.....	94
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.....	96
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health	98
Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	98
AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)	100

Archivi sostanze e preparati pericolosi.....	102
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	104
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase I.....	105
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane ed animali in Italia	106
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale	109
Controllo dei dispositivi medici.....	111
Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza	112
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli Interventi di Protesi d'Anca.....	113
European AIDS Treatment Network (NEAT).....	115
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP).....	116
Incidenti in ambienti di civile abitazione.....	117
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	118
Lotta al doping sportivo.....	123
Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari.....	124
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga	125
Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile	127
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie.....	130
Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali.....	131
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta	132
Prodotti fitosanitari	132
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe.....	134
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS	135
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero	138
Programma Oncotecnologico	139
Promozione dell'allattamento materno.....	141
Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale, come punto di incontro delle componenti del sistema ai fini del miglioramento continuo dell'efficienza, efficacia e qualità delle prestazioni erogate.....	142
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	144
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	145
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	146
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC).....	147
Registro nazionale della legionellosi	149
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	150
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.....	153
Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma	154
Registro nazionale gemelli	155
Registro nazionale malattie rare	155
SARS	156
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA	157
Sistema per l'assicurazione della qualità	159

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo.....	161
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS	162
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita	165
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	166
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir.....	169
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio	170
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia	171
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	172
Valutazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario su base di popolazione	173
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.....	173
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini.....	176
Attività amministrativa	179
Programmazione delle risorse	183
Piano finanziario.....	185
Piano per le strutture.....	186
Piano per il personale	187
Note conclusive	191

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
SAAN	Sanità alimentare e animale
TES	Tecnologie e salute

Centri

CNE (o CNESPS)	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNRA (o CNQRA)	Centro Nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CNAIDS	Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS

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.

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 2008), 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'Istituto Superiore di Sanità 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 afferrito 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 ed alle strutture" dell'Istituto è possibile seguire storicamente l'evoluzione dell'ordinamento interno dell'Istituto, grazie ad una azione sistematica di rilevazione dell'attività scientifica prodotta e di programmazione di quella avvenire. 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 del 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 decreto legislativo 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 salute 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 24/01/03) 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 della imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

Struttura organizzativa

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

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

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

Un elemento propulsivo della visibilità dell'Istituto in un contesto di azione nazionale e internazionale è costituito dalle funzioni di staff alla Presidenza rivolte alla comunicazione istituzionale sia sul fronte delle attività culturali e di cooperazione tecnico – scientifica (Ufficio relazioni esterne) sia sul piano dell'informazione ai mezzi di comunicazione sociale (Ufficio

stampa). Anche sul versante della comunicazione agli operatori esterni l'Istituto si è voluto dotare di una struttura in grado di assicurare la massima trasparenza e fluidità dei flussi informativi nei confronti di tutti i soggetti che vengono in contatto con l'attività dell'Ente (Ufficio relazioni con il pubblico).

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

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

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

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

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

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

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

Accordi di collaborazione

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

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

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

Un'attenta valutazione della compatibilità con i propri fini istituzionali viene messa in atto dall'Istituto anche in occasione di attività finanziate sulla base di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con enti e istituzioni italiani, esteri ed 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'Istituto Superiore di Sanità 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 del 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 del 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:

- Ambiente
- Farmaci
- Patologia infettiva
- Patologia non infettiva
- Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
- 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 del SSN.

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

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

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

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

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

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli 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 del 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 del 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 del SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della salute ed enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

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

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di

efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'HIV.

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

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

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

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

Un'altra importante ricerca svolta dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (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.

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. OMS, UNICEF, Unione Europea) o dal Governo italiano (Ministero degli affari esteri, 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 dell'OMS, di cui l'Istituto è Centro collaborativi. 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.

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 del 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.

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.

Infine, 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.

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 svolgerà diverse attività: censirà i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censirà gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglierà i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglierà 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; eseguirà 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

La funzione formativa istituzionale dell'ISS si fonda su un preciso mandato di legge, una costante domanda da parte delle strutture del SSN e una rete di collaborazioni con varie amministrazioni sanitarie regionali, strutture locali ed enti di formazione di prestigio.

La riforma dell'Ente (DL.vo 300/99) identifica la formazione tra le sue funzioni principali e il testo di riforma sanitaria (DL.vo 229/99) assegna all'ISS importanti compiti formativi, consolidando quanto già previsto dalla Legge 833/78, dal DL.vo 502/92 e modifiche, dal DPR 484/97.

Il quadro concettuale di riferimento per lo sviluppo di eventi pertinenti alle esigenze dei professionisti del SSN si fonda principalmente sui seguenti cardini:

- il Piano Sanitario Nazionale (PSN) e la relazione sullo stato sanitario del Paese;
- linee di intesa per l'elaborazione del Piano nazionale dell'aggiornamento del personale sanitario 2005-2007 (Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, Allegato 3 al documento "Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, in attuazione dell'articolo 1, comma 173, della legge 30 dicembre 2004, n. 311, atto n. 2271 del 23 marzo 2005");
- gli obiettivi nazionali per la formazione ECM;
- il profilo epidemiologico e socio-sanitario della popolazione e l'analisi dei bisogni di salute e della domanda di servizio dei cittadini, riportati in documenti di varia estrazione (ISTAT e censimento, indagini regionali e locali, ricerche di vari enti e gruppi, tra cui associazioni di cittadini e consumatori e rappresentanti della società civile del Paese);
- il monitoraggio continuo a livello nazionale e internazionale dell'evoluzione del pensiero medico e sanitario, basato anche su riscontri di ordine sociale e antropologico, tecnologico, economico-finanziario, etico, politico.

Per un più attento ascolto delle necessità formative del personale del SSN, l'ISS, in collaborazione con il FORMEZ, ha attivato, da diversi anni a questa parte, una rete nazionale (Rete Nazionale di Formatori delle Aziende Sanitarie, REFAS) di centri di formazione di eccellenza presenti sul territorio nazionale e gestiti dalle strutture del SSN (Aziende Sanitarie Locali e Aziende Ospedaliere).

L'applicazione di processi e procedure volte al miglioramento continuo di qualità (a norma di Certificazione ISO 9001:2000) e la rispondenza dell'offerta formativa ai requisiti nazionali per l'accreditamento (ECM), sono obiettivi già raggiunti e consolidati dall'anno 2003.

Linee di sviluppo triennale

L'azione formativa del prossimo triennio sarà oggetto di miglioramenti e revisioni sia sul piano tecnico che organizzativo e amministrativo.

Sviluppo tecnico

L'ISS intende ribadire l'impegno verso la ricerca, la promozione, la sperimentazione e la diffusione di metodi e tecnologie didattiche rilevanti, efficaci e accreditabili nell'ambito della formazione continua in sanità pubblica.

In questo senso, acquista particolare interesse lo sviluppo di una scuola di sanità pubblica virtuale che utilizzi e integri opportunamente l'offerta formativa istituzionale e quella finanziata su fondi di progetto con lo scopo di ampliare ulteriormente la già vasta gamma di eventi di formazione continua in sanità pubblica. Tale ampliamento si svilupperà su più dimensioni:

- il bacino di utenza verrà esteso grazie a moderne tecnologie di erogazione a distanza (online e mista) che renderanno più facile e diretto l'accesso del partecipante a tutte le iniziative ISS;
- verrà incrementato anche il numero di siti di erogazione in grado di organizzare eventi formativi ISS di pari qualità a quanto offerto in sede. Tali "siti specchio" (*mirror site*) saranno, infatti, localizzati presso amministrazioni decentrate, enti di ricerca e di formazione istituzionale (IRCCS e università), che entreranno in rete con l'Istituto nell'azione formativa.

- grazie alla rete di “siti specchio” appena descritta, sarà possibile ampliare il numero di esperienze utili a sviluppare metodi e tecnologie di formazione continua (specialmente nel settore FAD) rilevanti alle problematiche dei servizi e della popolazione, efficaci e accreditabili.
- verrà ulteriormente ampliata la gamma di contenuti a comprendere i principali aspetti e discipline della moderna sanità pubblica. Infatti, tutte le strutture in rete possiedono un ricco patrimonio di risorse umane, esperienze e conoscenze che risulterebbe altrimenti difficile aprire e condividere con un vasto bacino di utenza distribuito su tutto il territorio nazionale.

La formazione a distanza diventerà l'elemento prioritario e fondamentale caratterizzante l'attività specifica dell'Ufficio Relazioni Esterne (URE). A tale scopo, verrà potenziata e pienamente sviluppata la nuova piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno attivate le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei *curricula* formativi dell'ISS. Saranno incrementate le collaborazioni dell'ISS allo sviluppo ed erogazione di percorsi formativi (Corsi di Laurea, Specializzazione e *Master*) organizzati da strutture universitarie di eccellenza. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero della Salute in tema di bioterrorismo, comunicazione interpersonale, diabetologia e altri temi che, nei prossimi tre anni, il Ministero intenderà affidare all'Istituto.

Sviluppo organizzativo e amministrativo

L'attività formativa dell'ufficio sarà razionalizzata e riorganizzata in base a criteri di funzionalità ed economicità. In particolare, dato l'incremento dei finanziamenti relativi ai singoli progetti a carattere formativo gestiti dall'ufficio, si imposterà una revisione formale del mandato e dell'organizzazione amministrativa e gestionale dell'ufficio stesso anche per le attività formative.

Con la piena applicazione e aggiornamento del sistema tariffario, verrà impostato un progetto di ottimizzazione delle risorse con possibile parziale *outsourcing* di funzioni non strategiche. L'URE applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale ECM.

Verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS. Al fine di delineare strategie operative condivise e appropriate ai meccanismi amministrativi dell'ISS, l'Ufficio Relazioni Esterne 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 ricca di contenuti e condivisa nelle procedure e dall'altro, di offrire opportunità per un apprendimento continuo dell'organizzazione e lo sviluppo delle capacità formative e gestionali del proprio personale. Già dall'anno 2006, infatti, la rete di Referenti per la formazione istituita dall'URE collabora con l'Ufficio preposto alle attività di formazione interna. L'URE, a questo proposito, possiede le competenze necessarie per istituire, se richiesto, percorsi di formazione dei formatori per il personale dell'Istituto che svolge attività di formazione istituzionale o dipartimentale.

Il tariffario sarà oggetto, se necessario, di periodica revisione in base ai riscontri annualmente rilevati e agli obiettivi economici prefissati. Le modalità di pagamento delle quote di iscrizione verranno ampliate per consentire più alternative all'utente e maggiore velocità, precisione e sicurezza di trasferimento.

L'URE, già contestualmente al processo di approvazione del piano formativo 2006, ha proposto di introdurre alcune novità procedurali, per meglio adattare la programmazione alle risorse finanziarie disponibili e assicurare una flessibilità di offerta modellata sulla domanda che verrà espressa nel prossimo triennio. La realizzazione delle iniziative approvate dagli organi ISS sarà, infatti, condizionata dal raggiungimento di un numero minimo di iscrizioni, in assenza del quale saranno annullate. Le risorse generate dalla acquisizione delle quote di iscrizione come quelle derivanti dalla cancellazione di eventi, potranno essere utilizzate per attivare:

- nuove edizioni di corsi particolarmente richiesti durante l'anno di esercizio economico;
- iniziative regolarmente approvate, non dotate di un finanziamento e per le quali si registri un numero sufficiente di domande;
- iniziative che potranno essere realizzate in risposta a esigenze contingenti di formazione di particolare rilevanza e approvate dagli organi dell'ISS.

Rimane inteso che, allo scopo di mantenere uno standard tecnico, organizzativo e amministrativo omogeneo dell'offerta formativa complessiva, in armonia con la norma ISO 9001:2000, l'Ufficio competente della Presidenza fa riferimento all'apposito "Manuale della Qualità" e relative procedure e modulistica.

Miglioramento continuo di qualità

La certificazione del sistema di gestione della qualità (norma UNI EN ISO 9001:2000) ottenuta nel dicembre 2003, verrà mantenuta nel triennio a venire. L'aderenza a detta norma dovrebbe costituire un requisito importante per un futuro accreditamento dell'ISS come *provider* ECM. L'adozione di procedure conformi alla norma ha, comunque, generato notevoli benefici (trasparenza, efficacia, efficienza) in sede di progettazione ed erogazione dei corsi. Ha inoltre posto le basi per avviare, in maniera documentata e strutturata, un processo di miglioramento continuo della qualità del piano formativo istituzionale che costituisce lo scopo principale del processo di certificazione.

Conclusioni

Quanto riportato nei precedenti paragrafi ben rappresenta l'attenzione e la dinamicità di questo Istituto a collocarsi adeguatamente nel contesto, in rapida mutazione, della formazione continua in sanità pubblica. Per il triennio 2006-2008, i processi di approfondita analisi di fabbisogno, di collaborazione e confronto con le strutture operanti nel sistema nazionale e internazionale, di tariffazione e relativo recupero di risorse finanziarie, di sperimentazione di nuovi metodi di formazione e di tecnologia di erogazione, di certificazione esterna della gestione della qualità, di sviluppo continuo delle proprie risorse umane costituiranno i principali elementi di riferimento strategico. Tali processi contribuiranno a un rinnovamento continuo della funzione formativa dell'Istituto in risposta alle attese degli operatori del settore e a quel mantenimento e miglioramento della qualità dei servizi offerti ai cittadini che deriva dalle attività di formazione continua dei professionisti.

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

L'Istituto Superiore di Sanità ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza scientifica in molte aree. La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni alle

ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

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

In conseguenza di questo stato di cose, l'Istituto ha conferito, con lo strumento dell'art. 12 del DPR n. 70, l'incarico a un esperto di alta professionalità nel campo del trasferimento tecnologico. Ciò ha permesso all'ISS di promuovere un'ampia attività di valorizzazione dei risultati della ricerca attraverso gli strumenti che vengono riportati in sintesi qui di seguito:

- 20 Brevetti
- 29 Collaborazioni interistituzionali
- 64 Consorzi europei, di cui 4 coordinati dall'ISS
- 15 Accordi di licenza conclusi.

I cinque interventi più rappresentativi si manifestano nel:

- brevetto TAT vaccino approvato dall'Ufficio Brevetti Europeo;
- l'opzione esclusiva per un accordo di trial clinico con l'AstraZeneca;
- la costituzione di Neuropromise e AVIP, che sono consorzi europei coordinati;
- l'opzione esclusiva e accordo di sperimentazione clinica con la Merck.

I risultati raggiunti in poco tempo fanno ritenere che è necessario per il prossimo triennio procedere a un potenziamento dell'attività di questo settore attualmente coordinata unicamente dall'esperto individuato con le procedure di cui sopra. La soluzione per il prossimo triennio potrebbe essere quella di creare un ufficio di collegamento industriale (*Industrial Liaison Office*) come componente strategica per la valorizzazione industriale dei risultati della ricerca e la costituzione di un *team* dedicato al trasferimento tecnologico.

Attività internazionali

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

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

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le metodologie seguenti:

- 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, OMS, OCSE, UNICEF, Banche

di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano MAE in Paesi prioritari per il Governo italiano;

- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza da 15 anni a Roma un corso master annuale di formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza dell'OMS, di cui è Centro Collaborativo.

Anche per il prossimo triennio continueranno le attività di assistenza tecnica specialistica garantite per la continuazione dei progetti pluriennali internazionali affidati all'ISS, il cui dettaglio è presentato di seguito

Per quanto riguarda attività generali e/o in esaurimento, si ricordano:

- Il programma “Supporto allo sviluppo organizzativo del Centro di Riabilitazione di Bengasi”, che ha come obiettivo il miglioramento dello stato di salute della popolazione della Libia orientale attraverso il sostegno allo sviluppo di un centro di riferimento nazionale per le cure riabilitative delle lesioni nervose, presso cui verrà costituita una struttura di formazione a distanza e videotelemedicina. Verranno inoltre organizzate e realizzate missioni di assistenza tecnica di consulenti esperti provenienti da istituzioni di eccellenza nazionali finalizzate alla riorganizzazione funzionale del Centro, alla valutazione dei protocolli clinici adottati, all'esame clinico dei pazienti ospitati presso il Centro; organizzazione e realizzazione di *training* e seminari tecnici in ambito clinico e gestionale per lo staff tecnico del centro.
- Il Programma di cooperazione e assistenza tecnica all'amministrazione sanitaria palestinese si propone di contribuire al miglioramento delle politiche di sviluppo e dei processi di pianificazione con il Ministero della Sanità locale, implementando misure di primo, secondo e terzo livello di assistenza e di prevenzione.
- In Estremo Oriente verrà conclusa l'attività di *capacity building* in appoggio alla riforma del sistema sanitario cinese, con il supporto al personale preposto dal Ministero della sanità locale per promuovere lo sviluppo delle risorse umane e la formazione a distanza.
- Verrà, in particolare, garantita assistenza tecnica al piano nazionale di lotta all'influenza aviaria, in coordinamento con il Ministero della Salute italiano e con il Ministero degli Affari Esteri. Tale attività verrà svolta anche presso le strutture specializzate di Indonesia, Vietnam e Corea del Nord.
- In Sudafrica e Swaziland verranno completate le attività di progetto relativamente alle convenzioni minori attivate nel contesto di vasti progetti di cooperazione gestiti direttamente dal MAE. Si tratta di assistenza tecnica specialistica per rafforzare le capacità diagnostiche cliniche e laboratoristiche nel campo dell'HIV/AIDS e dei sistemi ancillari, quali il sistema informativo ospedaliero e territoriale a valenza epidemiologica (soprattutto per quanto riguarda le malattie trasmissibili)

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

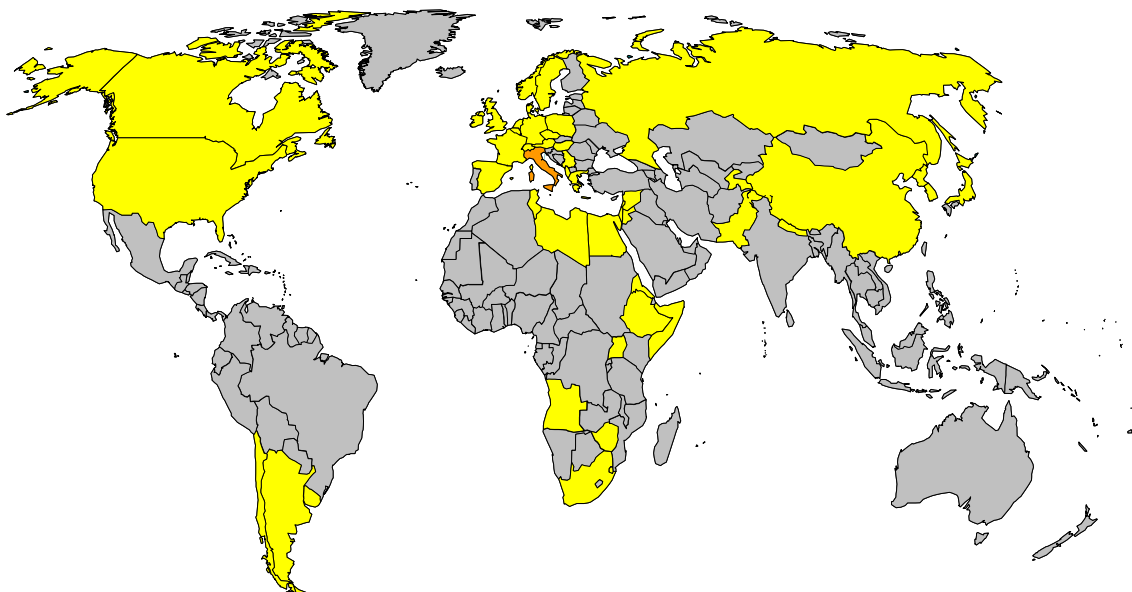


Figura 1. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

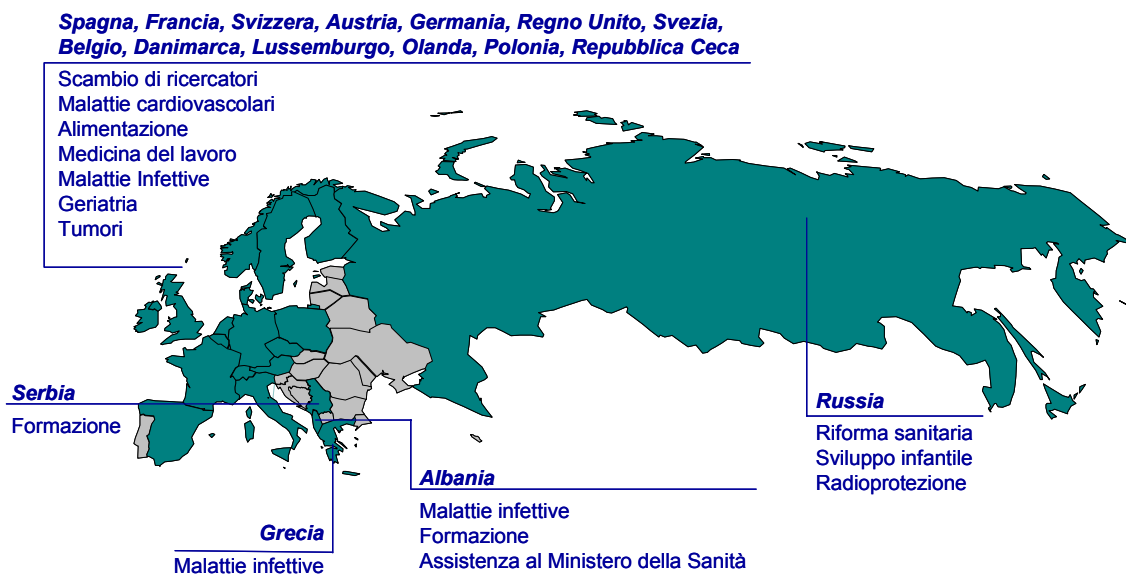


Figura 2. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

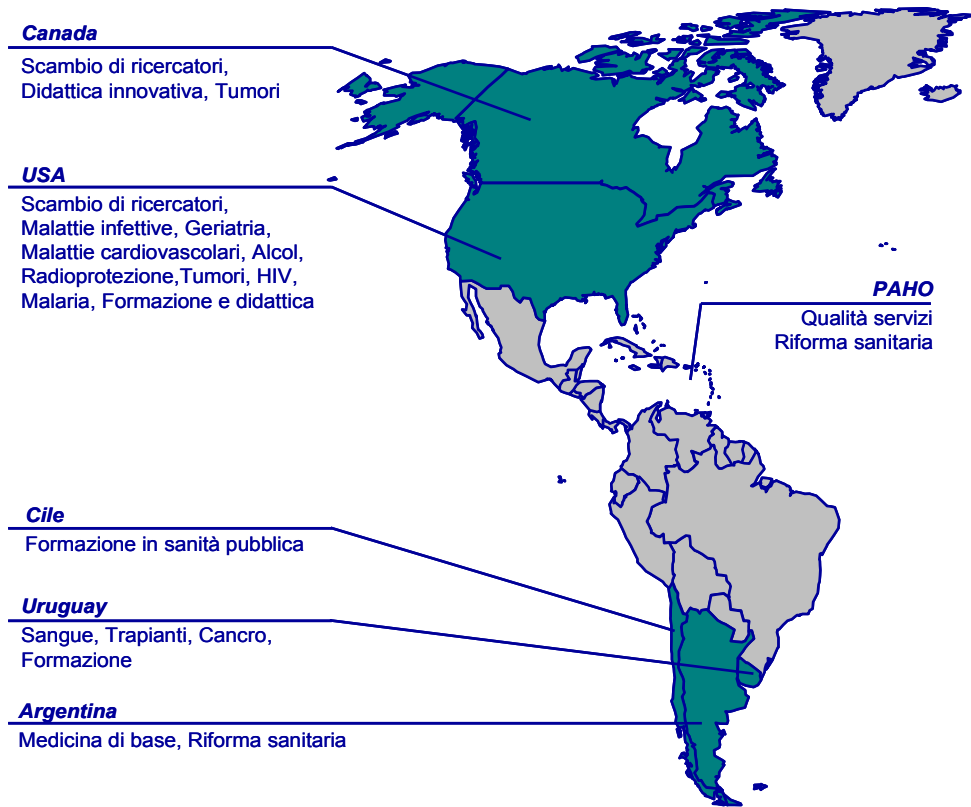


Figura 3. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

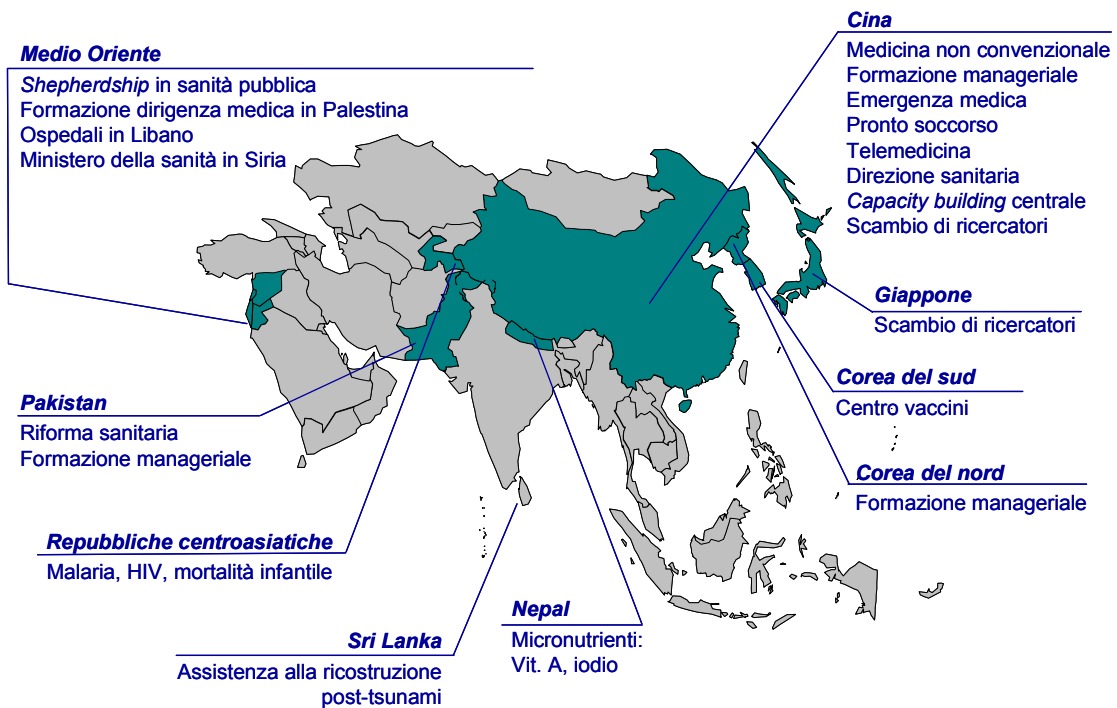


Figura 4. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

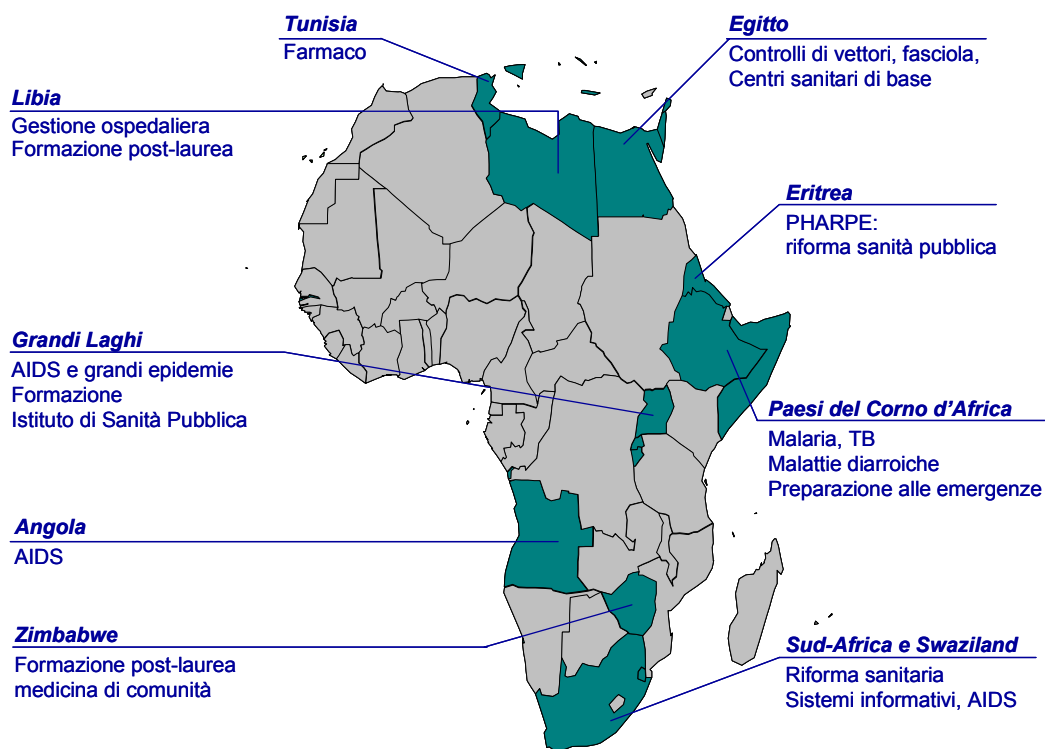


Figura 5. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

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



Trasformazioni legislative in Italia

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

È quindi naturale che anche il Piano Sanitario Nazionale si ponga in coerenza con questi cambiamenti legislativi.

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 a valutare le realtà sanitarie e a migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

Trasformazioni legislative a livello europeo

La competenza dell'Unione Europea in materia sanitaria è stata ulteriormente rafforzata dal Trattato di Amsterdam del 1997, entrato in vigore nel 1999, secondo il quale il Consiglio dell'Unione Europea, 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.

Con l'inizio dell'anno 2002, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma di Azione Comunitario nel settore della sanità pubblica 2001-2006, che individua, tra le aree orizzontali d'azione comunitaria:

- la lotta contro i grandi flagelli dell'umanità, le malattie trasmissibili, quelle rare e quelle legate all'inquinamento;
- la riduzione della mortalità e della morbilità correlate alle condizioni di vita e agli stili di vita;
- l'incoraggiamento ad una maggiore equità nella sanità dell'Unione Europea, da perseguire attraverso la raccolta, analisi e distribuzione delle informazioni;
- la reazione rapida a pericoli che minaccino la salute pubblica;
- la prevenzione sanitaria e la promozione della salute.

L'Istituto nella transizione dalla sanità alla salute

La nuova visione della transizione dalla “sanità” alla “salute” è fondata, in particolare, sui seguenti principi essenziali per il Servizio Sanitario Nazionale, 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 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 del Servizio Sanitario, 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, alla Comunità Europea, ma soprattutto alle Regioni e alle ASL.

Di questa evoluzione tiene conto il Piano Triennale dell'ISS, alla luce degli indirizzi tecnico-strategici sintetizzati nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008.

Piano Sanitario Nazionale 2006-2008

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

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

1. La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza;
2. Le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie;
3. La non autosufficienza: anziani e disabili;
4. La tutela della salute mentale;
5. Le dipendenze connesse a particolari stili di vita;
6. Il sostegno alle famiglie;
7. Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali;
8. Il controllo delle malattie diffuse e la sorveglianza sindromica;
9. La sicurezza alimentare e la nutrizione;
10. La Sanità veterinaria;
11. La tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
12. Ambiente e salute.

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

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

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

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

Per quanto riguarda l'integrazione delle reti assistenziali occorre sottolineare lo stretto collegamento tra l'ISS e gli IRCCS e le Università per la costruzione di reti e centri di eccellenza: le nuove bioterapie antitumorali e l'AIDS, la post-genomica, le malattie rare sono solo alcuni esempi del vantaggio della simbiosi esistente tra ricerca e assistenza. La costituzione di centri di eccellenza nelle strutture sanitarie periferiche apre la possibilità di estendere la missione dell'Istituto a tante componenti scientifiche fondamentali non necessariamente disponibili intramoenia: il modello dei "Collaborating Centers" dell'OMS può esserne un esempio; l'Istituto già da tempo sostiene e finanzia progetti collaborativi di ricerca di base e applicata con centri di eccellenza non soltanto accademici ma anche inseriti nel tessuto delle strutture sanitarie regionali, spesso in collegamento con altri Paesi europei. Inoltre, i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal CNESPS per la rilevazione di incidenti stradali e domestici, dei suicidi e degli episodi di violenza, ma anche per le recenti attività di ricerca applicata sul terrorismo chimico e biologico che vede il MIPI in prima linea. Il Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma, attivo all'interno del Dipartimento di EOMM, costituisce per molte regioni lo strumento principale di monitoraggio delle attività delle Strutture Trasfusionali. È previsto inoltre il trasferimento su *web* del Registro, obiettivo che renderà possibile disporre dei dati in tempi più rapidi, consentendo una migliore programmazione della raccolta e degli scambi sulla base dei fabbisogni regionali e nazionali.

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di MR e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliera e i certificati di assistenza al parto). Altri obiettivi sono: identificare possibili fattori di rischio; supportare la ricerca clinica; valutare i tempi di latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi; promuovere il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici. Il Registro ha previsto per il prossimo triennio lo sviluppo di sistemi informatici per la raccolta massiva di dati dai Presidi e dai Centri di Riferimento Regionali, attraverso l'aggiornamento del *software* per l'invio di dati mediante la rete *web*. I dati epidemiologici forniti dall'attività del RNMR saranno utilizzati al fine di ottenere indicatori dello stato di salute della popolazione italiana.

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell'efficienza del centro di

trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto.

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

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

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

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

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte dall'ISS su mandato del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei *dossier* registrativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento.

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

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie

terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento.

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

Attività dell'Istituto Superiore di Sanità

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

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizi che viene qui descritta, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione del Piano Sanitario Nazionale:

– *Obiettivo 1*

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

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

– *Obiettivo 2*

Per quanto riguarda le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie, l'ISS è naturalmente in prima linea con i suoi numerosi progetti di ricerca focalizzati sulla prevenzione, sulla diagnosi e sul trattamento di tali patologie. Gran parte dell'attività del Dipartimento di EOMM è dedicata allo studio dei tumori e delle metodologie innovative per il loro trattamento insieme alle attività del CNESPS, che si occupa dell'epidemiologia e dei registri dei tumori in Italia e in Europa.

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

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

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

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

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

– *Obiettivo 3*

La tematica della non autosufficienza è trattata dall'ISS attraverso numerosi progetti rivolti alla cura dell'anziano (come l'Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile) o alla terapia di malattie disabilitanti (Alzheimer, Parkinson).

– *Obiettivo 4*

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

– *Obiettivo 5*

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

L'Osservatorio in questi anni ha:

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

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

– *Obiettivo 6*

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

– *Obiettivo 7*

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

– *Obiettivo 8*

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

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

– *Obiettivo 9*

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

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

– *Obiettivo 10*

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

– *Obiettivo 11*

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

Allo stato attuale il dibattito nei Paesi della comunità europea verte sulla predisposizione di linee guida, sia per quanto attiene la definizione di criteri generali per la *risk communication*, sia per la predisposizione di modelli e procedure per l'informazione su specifiche problematiche di rischio (inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro, degli alimenti, ecc.). Particolare attenzione è dedicata alla problematica del rischio di incidente chimico rilevante in impianti industriali per il quale vengono in continuazione aggiornate le norme specifiche che regolamentano la diffusione alla popolazione esposta delle informazioni sul rischio e sui comportamenti da adottare in caso di incidente chimico (DPR 175/88, Legge 137/97, DL.vo 334/99).

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

– *Obiettivo 12*

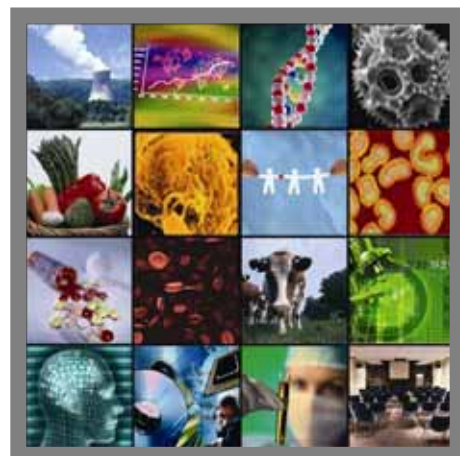
Ambiente e salute e la stretta influenza dell'una sull'altra sono la missione istituzionale del Dipartimento di AMPP attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico. Il Dipartimento effettua valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando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

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

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

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

Attività di ricerca e controllo per Dipartimenti, Centri e Servizi



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

- *Dipartimenti*
 - Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP)
 - Biologia cellulare e neuroscienze (BCN)
 - Ematologia, oncologia e medicina molecolare (EOMM)
 - Farmaco (FARM)
 - Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI)
 - Sanità alimentare e animale (SAAN)
 - Tecnologie e salute (TES)

- *Centri*
 - Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro AIDS/HIV (CNAIDS)
 - Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS)
 - Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA)
 - Centro nazionale trapianti (CNT)

- *Servizi*
 - Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale (SBGSA)
 - Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (SIDBAE)

- *Ufficio per le Relazioni Esterne*



DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il 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 scientifica include studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente (acqua, aria, suolo). Sono oggetto di particolare considerazione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e residui; biocidi; metalli; polveri e fibre; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia; rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi, studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione, in gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e in gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Il Dipartimento svolge attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione e marcatura CE per dispositivi medici non attivi. Elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO) e contribuisce ad attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie. Il Dipartimento include inoltre il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate* e attività connesse al Laboratorio Comunitario e Nazionale di Riferimento per i residui.

Piano triennale

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, epidemiologico e statistico. L'attività di ricerca per il prossimo triennio 2006-2008 comprenderà:

- attività nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale, attraverso progetti di Ricerca nazionali e internazionali;
- programmi di studio e di ricerca in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale;
- convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con Enti, Istituti e Organismi pubblici o privati, nazionali e internazionali.

I settori interessati saranno:

- epidemiologia molecolare per lo studio, attraverso l'uso di marcatori biologici degli eventi che intercorrono tra esposizione a fattori ambientali nocivi e sviluppo delle patologie con particolare riferimento a quelle neoplastiche;
- interazione gene-ambiente;
- 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;

- recupero di ambienti compromessi (acqua, aria, suolo, indoor), dal punto di vista chimico e microbiologico attraverso complesse azioni di studio e monitoraggio con sviluppo di metodiche atte a valutare: la presenza di inquinanti organici e inorganici e la definizione dell'entità della contaminazione, la valutazione del rischio, la caratterizzazione e la stima del rischio nelle attività di bonifica;
- contaminanti tossici persistenti, sostanze ad attività endocrina;
- epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro modalità di esposizione ad agenti inquinanti presenti nelle diverse matrici ambientali con particolare attenzione a popolazioni che abbiano sperimentato elevati livelli di esposizione a determinati agenti;
- contaminazioni alimentari derivanti da interazioni alimento - materiale a contatto e studio del comportamento di materiali innovativi e di riciclo;
- sostanze e preparati pericolosi che comportano la valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente derivante da prodotti chimici utilizzati in ambiente professionale e domestico, ivi compresi i biocidi e i prodotti fitosanitari e aggiornamento dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche;
- rifiuti con definizione di criteri di qualità del compost, loro caratterizzazione, valutazione del potenziale rapporto di causalità tra esposizione ed effetti sulla salute umana;
- effetti mutageni e cancerogeni di sostanze chimiche e loro meccanismo di azione;
- acque destinate al consumo umano con particolare attenzione allo sviluppo di metodologie volte a prevenire e ripristinare la salute degli ambienti acquatici;
- ambienti per acquacoltura con lo studio di fenomeni e malattie causa di problemi per la fauna ittica;
- presenza nell'ambiente e negli alimenti di metalli pesanti e di residui di antiparassitari e caratterizzazione per alcuni di essi dei fattori di rischio genotossico;
- traumi interni all'ambiente domestico, stradale, e altri ambienti di vita;
- sicurezza dei cosmetici, delle sostanze naturali e dei prodotti e preparazioni a base di piante medicinali e officinali attraverso lo studio delle implicazioni chimiche, farmacognostiche e tossicologiche;
- caratterizzazione dei parametri più significativi per la valutazione dell'idoneità dei dispositivi medici non attivi ai fini della loro Certificazione.

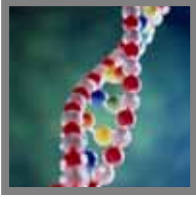
Parallelamente, sarà svolta attività di controllo correlata ai rischi per la salute umana, inclusi accertamenti ispettivi, attività di vigilanza, indagini igienico-sanitarie e controlli analitici di vario tipo. Sarà effettuata anche attività di formazione, interna ed esterna.

Presso il Dipartimento, verrà svolta attività afferente al Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui (sezione elementi chimici), ai Laboratori Nazionali di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti e per i residui.

Il Dipartimento fornirà poi il supporto tecnico e scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale.

Effettuerà attività di Certificazione per i dispositivi medici non attivi.

Sarà assicurata la presenza di esperti presso l'EFSA.



DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Missione del Dipartimento è lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle immunoterapie

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal Piano Sanitario Nazionale (PSN), quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche a elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare, l'immunoterapia dei tumori. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono oltre 70. Tra questi vi sono numerosi studi tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE (*Bovine Spongiform Encephalopathy*) e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori. Il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare. Al Dipartimento fa capo la rete europea sulle malattie rare.

Piano triennale

Il programma di ricerca previsto integra approcci di genomica funzionale, proteomica, bioinformatica, metodi strumentali, modelli animali e ricerche cliniche per:

- lo studio della cellula e dei componenti subcellulari nei loro aspetti strutturali, biochimici e funzionali quali modelli elementari di analisi dei meccanismi patogenetici di malattia;
- lo studio dei meccanismi del potenziamento della risposta immune e sviluppo di strategie di immunoterapia dei tumori e di malattie infettive persistenti;
- lo studio dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria in condizioni fisiologiche e patologiche;
- lo sviluppo di nuove tecnologie (interferenza da RNA) e utilizzo di farmaci immunomodulanti (analoghi della Vitamina D3) per la manipolazione della risposta immunitaria (immunostimolazione verso tolleranza);
- lo sviluppo di strategie di immunoterapia dei tumori e di malattie infettive persistenti;
- lo studio dell'eziopatogenesi delle malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva;
- lo studio dell'eziopatogenesi delle malattie genetiche rare;
- lo studio di metodi sperimentali e informatici per lo sviluppo e l'applicazione della genomica funzionale e della proteomica in sistemi complessi come le neuroscienze, le malattie rare e l'oncologia;
- le ricerche applicate a studi di biologia cellulare mediante risonanza magnetica nucleare, finalizzati alla identificazione di indicatori di patologia in vivo, e al monitoraggio non-invasivo della risposta a terapia;

- lo studio della regolazione della produzione dei radicali liberi in modelli cellulari e animali rilevanti per le patologie degenerative;
- lo studio dei meccanismi di danno e/o riparazione nelle malattie infiammatorie, autoimmuni, degenerative (e genetiche) del sistema nervoso;
- lo studio del ruolo delle proteine coinvolte nel riparo del DNA nelle malattie neurodegenerative;
- lo studio dei meccanismi fisiologici che intervengono nella genesi, nella propagazione e nella modulazione della scarica epilettica;
- la generazione di animali transgenici come modelli sperimentali animali di malattie neurodegenerative;
- l'analisi dei fattori epigenetici responsabili di disturbi comportamentali e dell'apprendimento;
- lo studio dei fattori di rischio eziopatogenetico in aree della patologia nervosa e mentale considerate prioritarie;
- la modellistica di sistemi complessi in neuroscienze e nello studio delle macromolecole biologiche;
- l'analisi e i modelli statistici nella sperimentazione biologica e nelle neuroscienze;
- lo studio del benessere psicofisico degli animali da laboratorio e della qualità del dato sperimentale.

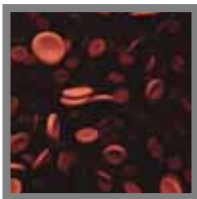
Le conoscenze acquisite in base all'attività di ricerca forniranno le competenze necessarie per migliorare i compiti di controllo, consulenza, ispezione e formazione, per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante 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 ipotiroidi congeniti;
- registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita;
- registro nazionale delle malattie rare;
- valutazione di potenziali effetti neurotossici di xenobiotici;
- 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, a supporto della Commissione per la sperimentazione di Fase I/II (DPR 21 settembre 2001, n. 439);
- valutazione della qualità dei prodotti medicinali per la terapia genica e cellulare, utilizzati per la sperimentazione clinica di Fase II e III a supporto della sottocommissione sulla sperimentazione clinica dell'AIFA;
- consulenza scientifica per la terapia genica e la terapia cellulare nel *Gene Therapy Working Party* e nel *Cell Therapy Working Party* dell'*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA);
- consulenza scientifica al *Gene Therapy Working Group* e nel *Cell Therapy Working Group* della Farmacopea Europea;
- ispezioni ad aziende e centri di produzione, italiani, di medicinali per terapia genica e cellulare;
- ispezioni internazionali, in collaborazione con EMA e l'*European Directorate for the Quality of Medicines* in aziende che producono farmaci per terapia genica;

- 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'EMEA da parte di *sponsor* di sperimentazioni cliniche con prodotti medicinali per terapia genica e cellulare;
- valutazione della sicurezza dell'installazione di apparecchiature NMR a campo >2 tesla;
- gestione degli stabulari dei topi *knock-out* e SCID (*Severe combined immunodeficiency disease*);
- allestimento di una struttura interdipartimentale per la tecnologia dei *Microarray* dedicata, in particolare, allo sviluppo di piattaforme per studi di espressione genica, proteica e polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di geni del sistema immune.

Nell'ambito delle numerose collaborazioni, finanziate dall'UE, il Dipartimento coordina il progetto integrato "NeuroproMiSe" Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla, e uno studio clinico per la valutazione dell'attività adiuvante di IFNalfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite (coinvolgente gruppi di ricerca e clinici italiani, inglesi e spagnoli); partecipa, inoltre, con *Working packages* specifici a sette progetti sulle malattie rare, a quattro progetti sulle malattie da prioni, a tre progetti sull'immunoterapia dei tumori e a un progetto sull'immunità innata nell'infezione da micobatterio. Le collaborazioni del Dipartimento con gli NIH comprendono sei progetti sulle malattie rare, quattro progetti sui meccanismi di danno e/o riparazione nelle malattie del sistema nervoso, tre progetti sull'immunoterapia dei tumori, un progetto sulle malattie da prioni, un progetto sulla funzione dei radicali liberi nelle patologie respiratorie.

Il Dipartimento coordina vari progetti di ricerca nazionali d'interesse sanitario, finanziati dal Ministero della Salute, sulle malattie di Alzheimer e Parkinson, sulla caratterizzazione molecolare del carcinoma del colon; collabora con varie strutture private nei settori delle immunoterapie e dello sviluppo di nuovi vaccini (Alfa-Wasserman e IDM France), dello sviluppo di nuovi farmaci oncologici (Sigma-Tau), dell'identificazione di nuovi marcatori diagnostici per il carcinoma ovarico (Fondazione Cariplo), della sindrome di Noonan (Telethon) e della realizzazione di un nuovo modello animale per la patologia di Alzheimer (*Fisher Center for Alzheimer's Research Foundation USA*).



DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento svolge attività di ricerca in Ematologia e Oncologia, e in alcune aree delle malattie renali e cardiovascolari, delle neuroscienze e delle malattie genetiche. Diversi progetti di ricerca sono focalizzati sulle cellule staminali post-natali purificate e sui meccanismi molecolari, biochimici e cellulari che controllano la loro proliferazione e differenziazione. In particolare, la ricerca è focalizzata sulle cellule staminali ematopoietiche e neurali, con lo studio di modelli preclinici di trapianto di cellule staminali a scopo terapeutico nelle malattie degenerative cardiovascolari. Sono anche attivamente studiati i meccanismi oncogenici nei tumori solidi e nelle leucemie, sia a livello fenotipico che molecolare e funzionale. Altri progetti vertono sui meccanismi molecolari nelle malattie genetiche (emoglobinopatie e malattie lisosomiali), lo *switch* dell'emoglobina, le basi molecolari dell'arteriosclerosi, le ricerche in medicina trasfusionale ed in medicina di laboratorio, lo studio dei *marker* diagnostici nelle nefropatie.

In diverse aree di ricerca 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 Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Farmacogenomica Oncologica e sulla Terapia dei Tumori.

Il Dipartimento partecipa alla valutazione delle sperimentazioni di Fase I, in particolare nel settore emato-oncologico, ed espleta controlli di qualità su sangue ed emoderivati. Infine, svolge attività di coordinamento e controllo del Servizio Trasfusionale Nazionale ed è responsabile del Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma.

La strategia del Dipartimento sarà basata sull'interazione sinergica tra i Reparti e le diverse attività istituzionali. Verranno quindi potenziati gli interscambi tecnico-scientifici tra progetti di ricerca limitrofi, anche afferenti a Reparti diversi. Queste interazioni tecnico-scientifiche saranno ovviamente estese agli altri Dipartimenti dell'ISS e ai laboratori extramurali, anche sulla base dei Programmi di ricerca nazionale e internazionale coordinati dal Dipartimento. Sotto un altro profilo, le competenze acquisite in base alle attività di ricerca forniranno il supporto necessario per un migliore espletamento dei compiti dipartimentali di controllo, consulenza e formazione, in modo da ottenere una interazione sinergica tra queste attività istituzionali.

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008 l'attività del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare sarà basata sulla continuità della ricerca sulle tematiche attuali e sul loro ulteriore sviluppo con lo scopo di identificare nuovi approcci terapeutici per una serie di patologie di grande impatto sulla salute pubblica. Per alcune aree di ricerca, il Dipartimento opererà come centro di coordinamento di Programmi di ricerca scientifica nazionali e internazionali come il Programma Nazionale Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e il Programma Italia-USA sulla Oncologia (MicroRNA e sequenze antisense e Oncoproteomica). Le competenze

acquisite in base all'attività di ricerca forniranno il supporto per il migliore espletamento dei compiti istituzionali di controllo, consulenza e formazione assegnati al Dipartimento.

L'attività del Reparto di Cellule Staminali ed Endotelio sarà rivolta allo studio e caratterizzazione di elementi cellulari utilizzabili per terapie cellulari per patologie di grande impatto sociale. Numerose scoperte negli ultimi anni hanno favorito lo sviluppo di protocolli terapeutici innovativi basati sull'utilizzo di cellule al posto dei farmaci tradizionali. In questi nuovi protocolli, che si affiancano ai protocolli standard della medicina trasfusionale e del trapianto del midollo osseo, vengono impiegate diverse popolazioni di cellule sottoposte a particolari procedure di prelievo, manipolazione, caratterizzazione e conservazione eseguite in condizioni di sterilità. La identificazione e l'isolamento della popolazione cellulare di progenitori CD34+ dai tessuti ematopoietici umani ha segnato la tappa di inizio per una moderna e controllata terapia cellulare. Successivamente è stata identificata la cellula staminale ematopoietica CD 34+KDR+ a partire da tessuti ematopoietici umani postnatali e all'interno di questa esigua popolazione cellulare (1 cellula su circa 10.000 cellule CD 34+) dotata di capacità ripopolante a lungo termine, sia *in vitro* che *in vivo*, abbiamo identificato una ulteriore sottofrazione, costituente 1-5% delle cellule CD 34+KDR+ capace di generare non soltanto progenie ematopoietica, ma anche progenie endoteliale. Recentemente, oltre al KDR o VEGFR 2, un recettore addizionale per il VEGF è stato indicato rivestire un ruolo rilevante nelle cellule staminali ematopoietiche, il VEGFR 1 o FLT 1 (Gerber 4). Inoltre il Tie2, recettore dell'Angiopietina-1 viene coespresso sulle cellule staminali ematopoietiche. Il KDR viene espresso anche da una minuscola frazione delle cellule CD14+ del sangue periferico adulto. Queste cellule hanno la capacità di generare endotelio funzionalmente attivo. Le cellule CD14+CD34^{low} sono inoltre dotate di numerose caratteristiche staminali, essendo capaci di generare, oltre l'endotelio, anche gli osteoblasti, gli adipociti e le cellule neurali.

Il numero di cellule CD34+KDR+ circolanti in pazienti cardiopatici, correla positivamente con la prognosi. Esperimenti preliminari, effettuati nel nostro laboratorio, indicano che, nel sangue cordonale, la frequenza di cellule CD34^{low}KDR+FLT1+TIE2+ risulta particolarmente abbondante, e dotata di numerosissime caratteristiche staminali. Il numero particolarmente abbondante di questi elementi cellulari, in corso di estensivo studio e caratterizzazione, li rende candidati ideali per le terapie cellulari in numerosissime patologie umane. Sono stati allestiti esperimenti *in vitro* per determinare il potenziale differenziativo di queste cellule verso lo stipite ematopoietico, endoteliale, mesenchimale, neurale, osseo, cartilagineo e adiposo. Sono inoltre in corso esperimenti *in vivo*, in topi NOD-SCID, per determinare il potenziale staminale ripopolante a medio e lungo termine di queste cellule.

L'attività di ricerca del Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica riguarderà, come negli anni precedenti, la diagnostica e la fisiopatologia delle anemie emolitiche ereditarie legate a difetti intrinseci dei globuli rossi. In particolare saranno condotti studi riguardanti: i) la biologia molecolare del difetto ereditario di glucosio-6-fosfato dei drogenasi; ii) la caratterizzazione del difetto di proteina 4.1 R nella neuroacantocitosi; iii) gli effetti dello *stress* ossidativo e meccanico (protesi valvolari cardiache) su globuli rossi con anomalie genetiche della membrana e con emoglobina S; iv) la definizione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico per il *deficit* di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, la sferocitosi e l'ellissocitosi ereditarie. Nell'ambito dell'attività istituzionale il reparto è delegato al controllo di stato dei prodotti medicinali emoderivati albumina, concentrati di fattori della coagulazione, concentrati di inibitori plasmatici e plasma inattivato. Si prevede che verranno sottoposti a controllo, mediamente, 500 lotti per anno. Inoltre il reparto sarà coinvolto nell'attività ispettiva presso gli stabilimenti di produzione di emoderivati e nella valutazione di conformità della documentazione sui processi di produzione presentata dalle Società produttrici di emoderivati.

I progetti del Reparto di Biotecnologie Oncologiche ed Ematologiche sono centrati sullo studio di cellule staminali derivate da tessuti adulti normali e tumorali e sui processi che controllano l'espansione del compartimento ematopoietico. Gli studi in programma sulla biologia delle cellule staminali normali e neoplastiche potranno porre le basi rispettivamente per lo sviluppo di terapie rigenerative e per l'eliminazione specifica della componente staminale nei tumori. Le ricerche nel campo dell'ematopoiesi saranno volte a individuare le basi molecolari delle sindromi mieloproliferative. In particolare verranno esaminati i meccanismi responsabili dello sviluppo del clone neoplastico e della sua resistenza all'apoptosi, che rappresentano potenziali obiettivi per la creazione di terapie mirate.

Il reparto di Oncologia Medica svolge attività di ricerca di base (strategie per superare la chemioresistenza nei carcinomi dell'ovaio; studio dei fattori di crescita angiogenici e dei loro recettori nell'ematopoiesi normale e nelle leucemie acute; ruolo dei fattori trascrizionali PLZF ed Ets-1 nell'ematopoiesi normale e leucemica; studio del meccanismo d'azione anti-tumorale degli inibitori del proteasoma e dei triterpenoidi; studio del ruolo della ferroportina-1 e del recettore 2 della transferrina nel metabolismo del ferro in cellule normali e tumorali) e di supporto clinico (studio del profilo di chemioresistenza dei carcinomi dell'ovaio tramite il *test* dell'*Extreme Drug Resistance* nell'ambito di uno studio clinico nazionale di Fase III) nel settore oncologico.

I progetti di ricerca afferenti al Reparto di Oncologia Molecolare comprendono lo studio dei meccanismi molecolari e funzionali coinvolti nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare in: i) cellule staminali/progenitori ematopoietici normali purificati da adulto o da cordone ombelicale, ii) cellule staminali embrionali murine normali e tumorali, iii) diversi modelli tumorali, con particolare attenzione a melanomi e leucemie. Accanto al proseguimento degli studi sul ruolo della famiglia dei geni omeotici (HOX), un nuovo interessante campo d'indagine è emerso in seguito all'identificazione di una forma di regolazione post-traduzionale, basata sulla funzione di piccoli RNA regolatori, i microRNA (miR). Sulla base di profili di espressione genica ottenuti mediante *microarray* sono stati individuati alcuni miR potenzialmente coinvolti nell'insorgenza e nella progressione neoplastica, nel *self-renewal* o nel differenziamento ematopoietico; tali miR saranno oggetto delle principali linee di ricerca del Reparto. La comprensione dei normali processi biologici dei miR e, in parallelo, del loro eventuale ruolo nella tumorigenesi potrebbe farne degli ottimi bersagli per un approccio terapeutico innovativo.

L'attività del Reparto di Metodologie Trasfusionali prevista per il triennio 2006-2008 proseguirà nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue e della promozione dello sviluppo tecnologico. In particolare: a) il progetto "Emovigilanza nazionale" sarà aggiornato sulla base del DL 191/05; b) sarà introdotto e reso operativo un nuovo Registro Nazionale e Regionale Sangue e Plasma adeguato alle nuove tecnologie; c) sarà svolta attività di formazione per l'armonizzazione dei criteri delle verifiche ispettive alle Strutture trasfusionali; d) proseguiranno studi sulle cellule megacariocitarie derivate da sangue di cordone e periferico trapiantate in topi NOD-SCID; e) verrà avviato un progetto sulle caratteristiche e l'utilizzo degli emocomponenti ad uso topico; f) continueranno a essere effettuati i controlli sulle specialità medicinali degli emoderivati e saranno rilasciati i pareri di competenza.

Il Reparto di Fisiopatologia delle Malattie Genetiche studia la fisiopatologia delle malattie genetiche, in particolare delle malattie lisosomiali. Che rappresentano un gruppo di oltre 40 malattie causate dal blocco dell'attività di specifici enzimi idrolitici lisosomiali e dal conseguente accumulo di metaboliti non degradati. Le basi enzimatiche, genetiche e molecolari di queste malattie sono state in gran parte chiarite, ma rimangono ancora sconosciuti molti dei meccanismi biochimici e cellulari che vengono alterati dal difetto genetico primario e che danno luogo alle varie disfunzioni cellulari e tissutali. Negli ultimi anni il Reparto si è occupato

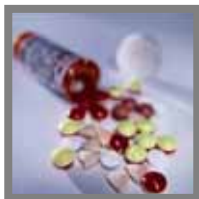
principalmente di un gruppo di malattie lisosomiali, le glicosfingolipidosi, caratterizzate dall'accumulo intralisosomiale di glicosfingolipidi (GSL), lipidi formati da sfingosina, acidi grassi e zuccheri. I GSL sono componenti essenziali delle membrane cellulari eucariotiche, da cui vengono rimossi attraverso processi di endocitosi. I GSL vengono infine degradati nei lisosomi ad opera di specifici enzimi detti appunto, sfingolipidi idrolasi, con l'indispensabile aiuto di attivatori proteici, le saposine. Mutazioni negli enzimi o nei loro attivatori proteici, le saposine, possono causare il blocco nella degradazione lisosomiale degli sfingolipidi. Sono stati precedentemente studiati il ruolo fisiologico delle saposine (Sap A, B, C e D), il meccanismo di azione delle idrolasi lisosomiali e le alterazioni dei processi catabolici lisosomiali derivanti dal *deficit* di queste proteine. Le ricerche future sulla fisiopatologia delle malattie lisosomiali saranno rivolte allo studio a livello molecolare e cellulare delle conseguenze di specifiche di enzimi e saposine correlate con malattie lisosomiali, come la malattia di Gaucher, la leucodistrofia metacromatica, la malattia di Krabbe e la malattia di Niemann-Pick. Saranno inoltre analizzate le nuove terapie per malattie lisosomiali, orientate verso l'uso di cellule staminali. Per la corretta pianificazione di questi trattamenti è indispensabile un ampliamento della conoscenza della biologia delle cellule staminali, che al momento è molto limitata. A questo scopo abbiamo intrapreso uno studio sulla biogenesi dei lisosomi e sulle proprietà degli enzimi lisosomiali e delle saposine in vari tipi di cellule staminali.

L'attività del Reparto di Fisiopatologia delle Malattie Renali e Patologie Correlate comporterà lo studio delle alterazioni biochimiche, cellulari e molecolari che sono alla base del danno renale e delle patologie correlate all'uremia. Gli obiettivi che si intendono raggiungere sono di migliorare l'opera di prevenzione delle malattie renali attraverso l'identificazione di indicatori di danno più sensibili, specifici e precoci di quelli attualmente in uso e, per quanto riguarda i pazienti in dialisi, di migliorare la loro qualità di vita e la loro sopravvivenza in attesa del trapianto che rimane tuttora l'unica soluzione risolutiva per questo tipo di malati. La ricerca si articolerà in due distinti progetti. Il primo individuerà i criteri di mantenimento del paziente emodializzato in attesa di trapianto attraverso lo studio e il monitoraggio di pazienti suddivisi per età anagrafica, anzianità di trattamento e strategie dialitiche a protocollo definito. Valuterà i processi biochimici che sono alla base dello "stress ossidativo", studierà il comportamento di quelle sostanze che, a causa della loro maggiore o minore presenza legata al trattamento di emodialisi, determinano squilibri metabolici e verificherà in un modello animale l'azione degli AGEs tossici (molecole generate dalla glicosilazione non enzimatica di proteine, peptidi e acidi nucleici) utilizzando due strategie sperimentali: 1) studio di regimi dietetici a basso contenuto di AGEs di origine alimentare; 2) studio *in vitro* e *in vivo* di farmaci "inibitori" o *cross-link breaker* degli AGEs. Il secondo prevederà lo studio delle proprietà biofisiche delle cellule circolanti nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica quale nuovo approccio allo studio della patogenesi delle patologie correlate. Obiettivi di questo secondo progetto sono i) la caratterizzazione di tali proprietà in cellule isolate da soggetti nefropatici e il loro confronto con quelle di cellule di controllo isolate da soggetti sani, ii) la valutazione degli effetti del mezzo uremico sulle cellule di controllo, iii) l'analisi di eventuali correlazioni tra i parametri oggetto di studio e l'incidenza di patologie correlate, in particolare di natura cardiovascolare, nei pazienti nefropatici.

Il Reparto di Lipidi ed Arteriosclerosi oltre a proseguire la tradizionale linea di studi biochimici, cellulari e molecolari su dislipidemie e loro sequele cronico-degenerative a carico del sistema cardiocircolatorio, darà impulso allo sviluppo di innovative applicazioni diagnostiche e terapeutiche basate su tecniche biofisiche, cellulari e genetico-molecolari. A fianco dei consueti studi su casistiche cliniche e modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro* vi sarà, quindi, lo sviluppo di nuovi approcci per identificare biomarcatori utili all'individuazione precoce di processi degenerativi cellulari, al monitoraggio dell'effetto di terapie geniche (anche

a fini di *doping*) e alla valutazione dell'esito di trapianti d'organo (fegato in particolare). Con queste nuove tecniche saranno ulteriormente approfonditi gli studi sulla suscettibilità a malattie cronico-degenerative e tumori e sulla risposta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofilii ai lipidi circolanti, in relazione allo sviluppo della lesione ateromasica e al danno vascolare. Queste attività sono già in itinere grazie allo sviluppo di nuovi modelli cellulari basati su epitelii polarizzati o aggregati cellulari tridimensionali che, per le loro proprietà morfologiche e biochimiche, mimano il funzionamento di importanti organi (fegato, intestino) o di tumori solidi *in vivo*. Infine, si porrà attenzione allo sviluppo di sistemi per testare *in vivo* e *in vitro* farmaci naturali e sintetici e valutare l'interazione tra cellule e biomateriali al fine di determinarne l'eventuale potenziale citotossico.

Il Reparto di Emoglobinopatie ed Emopoiesi proseguirà la propria attività di ricerca con lo studio *in vitro* dei meccanismi cellulari e molecolari alla base della riattivazione della sintesi della emoglobina fetale (HbF) nell'adulto; lo studio sarà esteso anche ai progenitori purificati dal sangue di soggetti beta-talassemici e del sangue di cordone ombelicale. In particolare, utilizzando sistemi di coltura unicellulari e unilinea, si valuterà la sintesi di HbF in colonie eritroidi da sangue periferico di adulti normali e beta-talassemici in presenza di KL e Dex; l'espressione dei più importanti fattori trascrizionali coinvolti nella differenziazione eritroide dalle fasi precoci a quelle tardive dell'eritropoiesi; l'analisi della modulazione di HbF indotta da fattori trascrizionali a seguito di trasfezione genica in progenitori eritroidi purificati mediante vettori virali; l'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nello *switch* perinatale. Lo studio potrebbe fornire indicazioni relative alla possibilità di trattamento delle beta-talassemia e altre emoglobinopatie. Un'altra linea di ricerca riguarderà uno studio sui meccanismi di traduzione del segnale nella differenziazione megacariocitaria, utilizzando progenitori purificati di sangue periferico umano indotti a differenziare selettivamente e trattati con inibitori specifici dell'attivazione dei componenti dei *pathway* coinvolti nella proliferazione/differenziazione megacariocitaria. Una ulteriore linea di ricerca riguarderà la caratterizzazione dei meccanismi cellulari e molecolari del differenziamento delle cellule staminali tripotenti multitissutali con lo scopo ultimo di identificare protocolli di terapia cellulare, potenzialmente utilizzabili per un vasto numero di malattie degenerative



DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata: 1) sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili; 2) sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo.

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

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei *dossier* regolativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra). Il Direttore del Dipartimento è stato infatti nominato membro di due importanti Gruppi di lavoro dell'Agenzia stessa e precisamente: lo *Scientific Advisory Group for HIV/Viral Diseases* (SAG) e inoltre come membro dello *Scientific Advice Working Party* (SAWP) che ha il ruolo rilevante di fornire supporto scientifico, in particolare per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie. Altri esperti del Dipartimento partecipano a ulteriori gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al *Pharmacovigilance Working Party*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*.

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM - in collaborazione con Istituzioni Pubbliche nazionali e internazionali - sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM).

Il FARM è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza e della farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio. Queste ultime attività comprendono gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria.

Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del FARM includono: 1) 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; 2) tramite l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei

cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze ed educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili.

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

Il FARM partecipa con l'attività dei propri esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (Organizzazione Mondiale della Sanità, 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'Agenzia del Farmaco e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica.

Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato.

L'attività di ricerca del Dipartimento del Farmaco 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 Dipartimento del Farmaco sarà indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine e sulla qualità della vita.

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008, il Dipartimento del Farmaco continuerà le attività di ricerca e controllo iniziate nel triennio precedente, e focalizzerà le nuove iniziative su alcune specifiche e mirate aree di intervento.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento concentrerà le attività nei seguenti settori:

- *Tumori*
 - Meccanismi di farmacoresistenza, in particolare quelli che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e quelli che inducono resistenza negli agenti infettivi.
 - Produzione di anticorpi monoclonali umani per la diagnosi e terapia dei tumori.

- Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani. Possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi.
- *Malattie neurodegenerative*
 - Possibilità di modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi.
 - Patogenesi, modelli sperimentali e nuovi approcci farmacologici nelle Malattie Neurodegenerative: SLA, Alzheimer, Parkinson.
- *Malattie cardiovascolari*
 - Trattamento e prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari e della degenerazione miocardica.
 - Valutazione a lungo termine dell'impatto clinico della prevenzione secondaria cardiovascolare.
 - Strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.
- *Psichiatria e psicofarmacologia*
 - Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento.
- *Invecchiamento*
 - Fattori cellulari di longevità, farmacologia del differenziamento cellulare.
 - Ruolo delle alterazioni *redox* nei meccanismi di invecchiamento e degenerazione cellulare: studi *in vitro* ed *ex vivo* in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.
- *HIV/AIDS e malattie da virus*
 - Nuovi farmaci e nuove strategie di trattamento antiretrovirale dell'adulto e del bambino e in gravidanza.
 - Progetto di ricerca sull'interruzione della trasmissione materno-fetale di HIV in paesi in via di sviluppo.
 - Efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale in paesi con risorse limitate.
 - Nuovi bersagli antiretrovirali: gli inibitori dell'integrasi.
 - Nuove strategie terapeutiche e farmaci eziologici contro le epatiti virali.
 - Qualità della vita.
- *Sistema immunitario*
 - Effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
 - Studio delle alterazioni indicative di immunotossicità farmacologica.
- *Tossicodipendenza e doping*
 - Studi e ricerche sulle nuove sostanze d'abuso.
 - Studi e ricerche sulle nuove sostanze nel *doping*.
 - Meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi.
- *Salute della donna e del bambino*
 - Studio delle basi perinatali di patologie croniche dell'adulto.
 - Modelli sperimentali per lo studio degli effetti avversi sul sistema riproduttivo di farmaci somministrati durante lo sviluppo.

- Farmacologia per la salute della donna: studio dei meccanismi alla base dell'influenza del genere (*gender differences*) sulla reattività vascolare
- *Farmacologia Generale*:
 - Interpretazione delle basi molecolari, cellulari e fisiopatologiche dei processi di traduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci
 - Controllo del dolore acuto e cronico: nuovi approcci farmacologici
 - Potenziale impiego di tossine batteriche in terapia.
 - Nuovi approcci per la valutazione preclinica dei farmaci: modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci.

Alcuni progetti di ricerca trasversali continueranno ad essere direttamente coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:

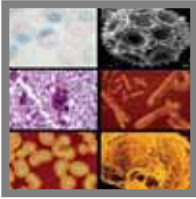
- La *partnership* internazionale con il *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative
- Il *Network* Europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT)
- Il *Network* Europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN)
- Il Progetto Europeo EDCTP (articolo 169) per la ricerca clinica sulle tre malattie della povertà in Africa)
- La "piattaforma europea" *Innovative Medicines Initiative*
- Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (Co-finanziato 1% MinSan)
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato MinSan)
- Il programma di Solidarietà con i Paesi in Via di Sviluppo (Esther)

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, il Dipartimento del Farmaco rinforzerà la *partnership* in corso con l'Agencia Italiana del Farmaco e insieme ad altre Istituzioni Pubbliche, nazionali e internazionali, porterà avanti e svilupperà i programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell'effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso le attività della Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il Dipartimento rinforzerà la promozione e il monitoraggio della sperimentazione clinica di Fase I in Italia e dei pazienti trattati con prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio verranno portate avanti, di concerto con l'Agencia Italiana del Farmaco, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali (es. ADHD).

Ovviamente, il Dipartimento continuerà a svolgere la consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agencia Europea del Farmaco (EMEA, Londra) e a portare avanti le altre attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga.



DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 14 Reparti, un Gruppo di lavoro, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'Istituzione, del Ministero della Salute e delle altre Autorità Sanitarie Nazionali e Internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine* e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di Centri di Riferimento Nazionali, Sopranazionali e Internazionali in particolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) per la lotta alle malattie infettive.

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

Piano triennale

Il Dipartimento intende ulteriormente sviluppare nel prossimo triennio, secondo la missione e le strategie già delineate e applicate nel primo triennio di attività, ricerche di qualità, privilegiando lo sviluppo di quelle a maggiore valenza applicativa per la Sanità Pubblica e che rendano qualificate e sempre efficaci le conseguenti attività di controllo e consulenza pertinenti alla sua missione. Esse sono definibili in varie grandi aree, e specificamente:

- 1) area della epidemiologia, dell'epidemiologia molecolare e della filogenesi microbica, con i necessari interventi di sorveglianza e controllo delle emergenze infettivologiche naturali o provocate, e incoraggiando la formazione di una Scuola Stabile di Bioinformatica;
- 2) area della ricerca di base avanzata nella patogenesi virale, microbica e parassitologica, attraverso i più avanzati approcci della genomica e della proteomica e con particolare sviluppo di quei metodi e la valorizzazione di quei risultati che possano fertilizzare le aree dipartimentali più applicative;
- 3) area della prevenzione vaccinale e dello sviluppo di candidati per vaccini virali, batterici, fungini e protozoari, con speciale riguardo al vaccino antitubercolare (a DNA o a subunità proteiche), al vaccino influenzale pandemico ai vaccini antimalarici, anti-epatite e anti-papilloma, ai nuovi vaccini glicoconiugati anti-meningococcici e anti-pneumococcici, alle combinazioni vaccinali e infine al vaccino transfletico antifungino;

- 4) area dell'immunità anti-infettiva e antiparassitaria, della regolazione e disregolazione della risposta immunitaria, con particolare riferimento all'identificazione e caratterizzazione molecolare dei fattori umorali e cellulari della risposta immunitaria normale o patologica, degli allergeni, delle basi immunopatologiche delle allergie e dell'autoimmunità con ben definiti modelli sperimentali e indagini cliniche,
- 5) area della diagnostica e della tipizzazione molecolare, con i più avanzati standard molecolari, dentro a una definita rete di Centri di Riferimento Nazionali e Internazionali;
- 6) area della Chemio e Immunoterapia, con specifiche priorità e particolare riferimento ai nuovi antivirali, allo studio dei meccanismi della resistenza agli antibiotici, antivirali e antiprotozoari, ai determinanti genetici della sua insorgenza e diffusione orizzontale e verticale nonché all'ottenimento e uso di anticorpi e frammenti terapeutici attraverso avanzati approcci di ingegneria genetica.

Il Dipartimento proseguirà nei suoi compiti di consulenza, supporto diagnostico e formazione specialistica, integrando servizi segretariali, tecnici e amministrativi in una rete che utilizzerà i migliori risultati delle attività di ricerca in adeguate operazioni di *technology transfer* e brevettazione e valorizzazione dei brevetti esistenti. Infine il Dipartimento, nelle more della costituzione del Centro degli Immunobiologici, favorirà le attività del gruppo di lavoro degli Immunobiologici, promuovendo sinergie e rapporti privilegiati con le autorità regolatorie nazionali e internazionali, il Ministero della Salute, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'EMEA e l'Organizzazione dei Laboratori di controllo.



DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi.

Al Dipartimento inoltre sono attribuite competenze che riguardano i seguenti settori:

- Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
- Coordinamento dell'attività di ricerca degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- Laboratorio Comunitario di Riferimento (LCR);
- Laboratorio Nazionale di riferimento per i residui e contaminanti (LNR);
- Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari (ORL).
- Valutazione dei prodotti immunologici veterinari.

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di sua competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità alimentare e animale;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti, collaborando quale Laboratorio Europeo di Riferimento per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (ORL) di analisi dei prodotti alimentari.

Le attività di ricerca, la consulenza e il sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento di Sanità alimentare ed animale trattano principalmente problematiche che possono mettere a rischio la sicurezza degli alimenti di origine animale e dei mangimi, con l'intento di prevenire lo sviluppo di malattie infettive trasmesse dagli animali. Le attività di ricerca, consulenza e sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dipartimento sono relativi ai seguenti ambiti:

- sanità pubblica veterinaria, con particolare riferimento alla prevenzione e al controllo delle zoonosi e delle malattie infettive emergenti degli animali;

- problematiche che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti di origine animale e sui mangimi nelle diverse fasi di produzione, trasformazione, distribuzione, commercio e somministrazione (sono comprese in quest'ambito le problematiche relative al farmaco veterinario e al benessere animale);
- prevenzione e controllo delle malattie associate all'eccessiva o errata alimentazione o ad altri fattori alimentari, nonché relativamente a eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

Il Dipartimento svolge servizi di consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008, le attività di ricerca, sorveglianza, controllo e intervento del Dipartimento SAAN continueranno ad essere rivolte principalmente allo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali.

Le grandi tematiche sui cui verteranno le attività sono la sanità pubblica veterinaria e la sicurezza alimentare con particolare riguardo a:

1) *Lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali*

Saranno sviluppate le seguenti tematiche:

- Prevenzione e controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti, con particolare riferimento alla sorveglianza delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* verocitotossina produttori (VTEC), sia in ambito medico che veterinario.
- Studio della patogenesi delle infezioni da salmonella, brucella e VTEC, con particolare riferimento alla caratterizzazione dei meccanismi di virulenza batterici e alla risposta immune dell'ospite indotta dall'infezione o da vaccinazione.
- Studio delle malattie da prioni, con particolare riferimento a: 1) patogenesi delle malattie da prioni; 2) fattori genetici di resistenza/suscettibilità; 3) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; 4) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; 5) basi molecolari della "barriera di specie".
- Studio delle zoonosi virali emergenti e riemergenti, con particolare riferimento: i) allo sorveglianza e allo sviluppo di metodi molecolari innovativi per la rilevazione e la tipizzazione dei virus influenzali animali; ii) alla diagnosi e alla sorveglianza delle infezioni da norovirus, in particolare negli episodi epidemici.
- Epidemiologia veterinaria, con particolare riferimento allo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza delle zoonosi e ad iniziative di formazione epidemiologica.
- Attività di controllo per i prodotti immunologici utilizzati nelle profilassi di Stato delle zoonosi batteriche (Brucellosi, Carbonchio e Tubercolosi bovina).

2) *Controllo dell'impiego di xenobiotici nelle pratiche di allevamento degli animali da reddito*

Sarà portata avanti l'attività di ricerca e controllo estesa all'intera filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasferiscono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana.

3) *Valutazione dell'impatto di xenobiotici sulla salute umana*

Saranno sviluppate le seguenti tematiche:

- Progetto speciale interferenti endocrini - Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie, il Gruppo di lavoro interdisciplinare cui partecipano ricercatori e funzionari di Università, INRAN, IZS, ENEA, ARPA Ministeri della Salute e Ambiente è coordinato dal Dipartimento SAAN.
- Sviluppo e promozione di strumenti per la attuazione della riferibilità delle misure di xenobiotici nell'ambito della sicurezza alimentare e della prevenzione delle patologie umane in particolare attraverso: a) la promozione di Programmi nazionali di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) b) lo sviluppo di metodi di riferimento e la taratura di materiali di riferimento, c) la cooperazione a livello internazionale, d) attività di formazione in campo metrologico.

4) *Sorveglianza e prevenzione delle patologie nutrizionali*

Saranno sviluppate le seguenti tematiche:

- Ricerca di base e applicata sulla celiachia, con attivazione di un Registro Nazionale della malattia celiaca.
- Ricerca di base e applicata sugli aspetti fisiopatologici dell'obesità, finalizzata alla sua prevenzione.
- Valutazione dell'influenza degli acidi grassi sullo sviluppo neurale.
- Valutazione dell'influenza dello *stress* ossidativo sulle patologie degenerative del tratto gastrointestinale.
- Valutazione dell'effetto di xenobiotici (come fattori di rischio) e di micronutrienti (come fattori protettivi) nello sviluppo delle patologie cronico-degenerative umane.

5) *Sviluppo di laboratori nazionali e internazionali di riferimento*

Il Dipartimento SAAN svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nei settori della presenza di residui (farmaci, anabolizzanti) negli animali e negli alimenti di origine animale, delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri VTEC nell'uomo e negli animali, delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali (EST). Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge in questi settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE).

Sono elencati di seguito i laboratori di riferimento per i quali nel triennio 2006-2008 è necessario portare a termine il processo, già iniziato nel corso del 2005, di implementazione di un sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale che sia conforme a quanto previsto dalle normative in merito all'accreditamento dei laboratori di prova e consenta il miglioramento delle prestazioni fornite:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e dei contaminanti ambientali negli alimenti di origine animale.
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi.
- Laboratorio Comunitario di Riferimento Residui per i residui di contaminanti chimici inorganici negli alimenti di origine animale.
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.
- Laboratorio di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* O157 e VTEC 6.

- 6) *Partecipazione a network di ricerca della CE e collaborazione con agenzie internazionali operanti nel campo della sanità pubblica veterinaria*
- Progetto SAFEFOODERA - programma europeo per la sicurezza alimentare. Progetto di azione coordinata, nell'ambito dello schema ERA-NET, settore *Life Sciences*, dal titolo *Food Safety - Forming a European platform for protecting consumers against health risks* (acronimo SAFEFOODERA) che ha avuto inizio nell'agosto del 2004.
 - *Network of Excellence MED-VET-NET - Network for Prevention and Control of Zoonoses*. EU Contract No. FOOD-CT-2004-506122
 - *Network of Excellence* per la ricerca sulle malattie da prioni FOOD-CT-2004-506579 (NOE) NeuroPrion
 - Centro di collaborazione OMS-FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria
 - *Divine-NET: EU DG SANCO funded research project (no. 790965 Public Health) for harmonised surveillance programme for norovirus outbreaks*

Il Dipartimento è impegnato nelle seguenti attività di consulenza e di controllo, che si prevede di proseguire per il prossimo triennio:

- Attività svolte dai laboratori di riferimento nazionali e internazionali di cui sopra
- Analisi di revisione per la presenza di residui di farmaci e contaminanti in matrici biologiche e mangimi
- Espressione di pareri su problematiche di sanità pubblica veterinaria
- Espressione di pareri e controllo di farmaci e prodotti immunologici veterinari
- Espressione di pareri relativi alla conduzione di sperimentazioni cliniche veterinarie
- Partecipazione di esperti del Dipartimento alle riunioni del Consiglio Superiore della Sanità
- Partecipazione ai lavori della Commissione Consultiva per il Farmaco Veterinario
- Partecipazione ai lavori della Commissione Tecnica Mangimi
- Programmi di valutazione esterna di qualità in medicina preventiva e sicurezza alimentare
- Partecipazione ai panel scientifici dell'EFSA.



DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Missione del Dipartimento è lo studio, lo sviluppo, l'ottimizzazione, l'applicazione e la valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- la radioterapia e la diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- indagini a carattere ultrastrutturale su patogeni e il meccanismo di farmaci, per terapie antitumorali innovative, relativi meccanismi di azione e fenomeni di polifarmacoresistenza, studi su *biofilm* microbici.
- dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di *technology assessment* e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici.
- valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare.
- valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato.
- predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

Piano triennale

Fisica e tecnologie nucleari applicate alla biomedicina. Costruzione di sistemi di rivelazione ad alta sensibilità per *imaging* molecolare con radionuclidi (SPECT, PET, Compton Camera), e relativi sistemi innovativi di elettronica, acquisizione ed elaborazione dati per la diagnosi di tumori (mammella, prostata) e lo studio di processi biologici *in vivo*. Applicazione allo studio dei processi di formazione e della evoluzione di malattie su piccoli animali transgenici, di malattie vascolari (aterosclerosi, placche *vulnerable*), della dinamica della migrazione di cellule staminali nelle cura dell'infarto e del sistema emopoietico. Applicazione alla rivelazione di sorgenti radioattive per *homeland security and safety* anche mediante sistemi aviotrasportati. Sviluppo di sistemi compatti per la radioterapia oncologica con adroni e generazione di radionuclidi per PET.

Radioterapia e diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti: *Technology assessment* in fisica medica. Metodi e strumenti per la radioterapia e la radiodiagnostica. Applicazione della Risonanza Magnetica Nucleare in radiobiologia. Sviluppo di tecniche spettroscopiche ottiche e RMN in fisica biomedica. Sviluppo di nuove tecniche dosimetriche in 2D e 3D, ai fini della verifica della distribuzione spaziale tridimensionale di dosi.

Sviluppo delle basi biofisiche e radiobiologiche della radioprotezione e della radioterapia, attraverso studi sui meccanismi d'azione delle radiazioni ionizzanti a livello molecolare, cellulare e sovracellulare; radiobiologia degli ioni pesanti rilevanti per l'adroterapia e la radioprotezione; influenza delle radiazioni ionizzanti di fondo sulla risposta cellulare a successive esposizioni acute (risposta adattativa); valutazione del ruolo della comunicazione intercellulare e degli effetti *non targeted* (in particolare dei meccanismi *bystander*) nella risposta

cellulare alle basse dosi; modelli biofisici del danno al DNA e della modulazione della comunicazione intercellulare indotti da particelle cariche.

Dosimetria: Ricostruzione delle dosi assorbite individuali utilizzando la risonanza paramagnetica elettronica, la termoluminescenza e la luminescenza otticamente modulata. Metodi di identificazione di alimenti irradiati: ottimizzazione, probabilità di errori, attività di controllo (es., presenza sul mercato di alimenti irradiati e non correttamente etichettati). Valutazione dei metodi disponibili per la dosimetria in radioterapia ai fini di ottimizzazione. Interconfronti dosimetrici multicentrici per centri di Radioterapia. Tecniche avanzate di dosimetria e valutazione dell'esposizione e uso in indagini epidemiologiche (radon e radiazione gamma).

Radiazioni non ionizzanti: Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi. Valutazione dell'esposizione a campi elettromagnetici: livelli ambientali e correlata dosimetria in sistemi biologici; studi sperimentali *in vivo* e *in vitro*. Contributo a studi epidemiologici sulla tematica. Dosimetria UV ed esposizione in popolazioni di aree interessate dal buco dell'ozono.

Radiazioni ionizzanti: Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi. Realizzazione di un sistema rapido della misura di radionuclidi nel latte materno, valutazione delle dosi ricevute da bambini allattati al seno, definizione di livelli di riferimento (componenti della dieta materna e correlate dosi per i lattanti) per varie tipologie di esposizioni materne. Analisi avanzate di spettrometria gamma per lo studio di sorgenti di radioattività naturale e per la misura di uranio impoverito. Rateo di dose di radiazione gamma *indoor* associato a misure *outdoor* prossimali. Radioattività di diversi tipi di acque. Tumore polmonare e radioattività naturale. Analisi comparata del rischio di tumore polmonare da radon in occupanti di abitazioni e in coorti di minatori, sulla base di studi epidemiologici. Rischio di leucemia infantile e neuroblastomi in bambini associato a radiazione gamma. Esposizione alla radioattività naturale in aree nazionali.

Metodi computazionali per l'ottimizzazione di sistemi di trattamento in radioterapia oncologica (distribuzione di dose, efficacia e rischi). Codici Monte Carlo e modelli per uso in fisica medica e ambientale e per l'ottimizzazione di radioterapia innovativa con uso di fasci ad intensità modulata. Calcolo parallelo nel campo dei biomateriali e dei biosistemi. Stima di scenari e di effetti sulla salute conseguenti a rilasci radioattivi accidentali e intenzionali. Realizzazione elettronica di un sistema neuromorfo e di dispositivi elettronici di ausilio percettivo per i non vedenti. Studio dell'avvio e dell'inibizione del movimento sulla base di analisi elettrofisiologica e teorica.

Nuove terapie per il trattamento di tumori umani farmaco-resistenti: Impiego dall'aminossidasi da siero bovino per il trattamento del melanoma e ottimizzazione della terapia fotodinamica per il trattamento del glioblastoma. Meccanismi di polifarmaco-resistenza di cellule tumorali; modulazione della polifarmaco-resistenza mediante l'impiego di nuove sostanze chemio-sensibilizzanti. Resistenza ad agenti antineoplastici e potenziale invasivo delle cellule del melanoma. Molecole coinvolte nella trasduzione del segnale nella risposta a trattamenti farmacologici di cellule tumorali. Sistemi lipidici modello e interazione con proteine di membrana.

Studi ultrastrutturali su microrganismi patogeni: Meccanismi di farmaco-resistenza. Modulazione dei fattori di virulenza di *Pseudomonas* e *Burkholderia* da pazienti con fibrosi cistica e ruolo del ferro. Terapia nella protezione di mucose da infezione virale e batterica, ruolo della lattoferrina.

Studi su *biofilm* microbici. Formazione di *biofilm* batterici e fungini sulla superficie di dispositivi biomedici impiantabili. Sistemi modello polimero-antibiotico con capacità di inibire la colonizzazione microbica e la formazione di *biofilm*. Prototipi di cateteri venosi centrali anti-microbici. Agenti in grado di disaggregare *biofilm* microbici. Antibiotico resistenza e virulenza di specie batteriche ambientali.

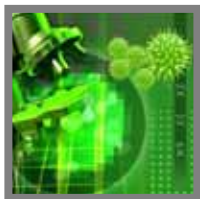
Determinazione in ambiente urbano di silice nella frazione respirabile del particolato aerodisperso, ed effetti biologici. Caratteristiche chimico-fisiche di nanoparticelle (NP) ed effetti biologici.

Dispositivi biomedicali. Determinazione di indici di rischio in relazione a impianto di dispositivi medici nel sistema cardiocircolatorio, mediante caratterizzazione *in vitro* e *in silico* allo stato dell'arte di dispositivi protesici per il sistema cardiovascolare, sviluppo di metodi e tecniche avanzate di indagine strutturale e a supporto della colonizzazione cellulare per dispositivi biomedicali innovativi (valvole cardiache protesiche). Sviluppo di metodologie terapeutiche e tecnologie diagnostiche a supporto della cardiologia - pediatrica e non -, interventistica e della chirurgia cardiovascolare. Valutazione domiciliare per pazienti post-evento cardiovascolare. Interazioni tra risonanza magnetica e dispositivi medici impiantabili attivi, rischi connessi. Studio di indici elettrocardiografici per la predizione della fibrillazione atriale.

Valutazione *in vitro* di effetti di trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali tramite microtomografia tridimensionale computerizzata. Indagine istologica e microtomografia per l'ossointegrazione di impianti dentali. Analisi *in vitro* di "nanocompositi" (originariamente prodotti per i caschi di astronauti) per uso per odontoiatria conservatrice e protesica. Simulazione del ciclo masticatorio per valutare parametri di resistenza e la compliance. Ottimizzazione dei metodi per la certificazione europea di elettrocateretri.

Tecnologie innovative per la valutazione e il recupero dell'attività motoria: Screening per la classificazione del danno motorio e la prevenzione di ulcere plantari in diabetici. Studio della meccanica ventricolare. Diagnostica e monitoraggio elettrofisiologico della retina. *Technology assessment* per la strumentazione per la baropodometria. Strategie comportamentali e coordinamento tra percezione e azione. Meccanismi utili ad un'efficace sincronizzazione sensomotoria. Metodi di certificazione di protesi articolari e protesi acustiche. Monitoraggio di parametri fisiologici e termografici a mezzo di strumenti "indossabili".

Applicazione di tecniche di digitalizzazione ed elaborazione di immagini di uso nelle diagnosi di alcune patologie oculari. Messa a punto di un sistema RFID per la tracciabilità del paziente in strutture ospedaliere.



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

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

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

– *Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS*
(finanziato dal Ministero della Salute)

Il Centro coordina 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 Programma finanzia progetti di ricerca nei seguenti campi di studio/intervento: 1) Epidemiologia dell’HIV/AIDS; 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell’HIV/AIDS; 3) Ricerca clinica e terapia delle malattie da HIV; 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’AIDS; 5) Intervento sociale e socio-psicologico; 6) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS. In questo contesto, il Centro ha istituito, sin dal 1998, l’Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l’HIV/AIDS (ICAV). L’ICAV è un programma traslazionale (dalla ricerca di base alle sperimentazioni cliniche) che coinvolge più di 70 Centri di ricerca su tutto il territorio nazionale, ed è strettamente connesso ai programmi internazionali del Centro. Inoltre, il Centro ha costituito l’Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi, il tumore più frequente nei soggetti infettati da HIV. Le attività di questa Azione Concertata sono volte allo sviluppo di terapie innovative contro i tumori associati all’AIDS e hanno portato ad una ricerca trasversale in campo oncologico.

- *Sperimentazioni cliniche*
(finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall’Agenzia Italiana del Farmaco)
Il Centro sponsorizza e coordina sperimentazioni cliniche volte a valutare vaccini innovativi preventivi e terapeutici contro l’HIV/AIDS e terapie innovative contro l’angiogenesi e i tumori associati all’AIDS e, pertanto, trasferibili ai tumori in genere. Le sperimentazioni cliniche vaccinali si prefiggono di valutare sicurezza, immunogenicità ed efficacia di vaccini preventivi e terapeutici basati sul Tat da solo o in combinazione con altri antigeni virali, utilizzando differenti sistemi di *delivery*, e verranno condotte sia in Italia che in Africa.
- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci*
(progetto proposto per finanziamenti al Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca)
Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca e Industria, è volto all’implementazione 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.

A livello europeo, le principali attività del Centro sono le seguenti:

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*
L’AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell’ambito del 6° Programma Quadro (FP6), che integra il contributo di 20 Centri di ricerca e di industrie presenti in sei paesi della Comunità Europea e in Sud Africa. Il progetto è volto alla sperimentazione di quattro nuovi vaccini contro l’HIV/AIDS, mediante l’esecuzione di trial clinici di Fase I in Europa e studi di background, fattibilità e trasferimento tecnologico al Sud Africa per l’allestimento di futuri studi clinici di Fase II/III.
- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*
Coordinato dal Centro, VIAV è uno *Specific Targeted Research Project (STREP)* finanziato dalla Comunità Europea (FP6), volto allo sviluppo di un vaccino anti-HIV altamente innovativo basato su un complesso molecolare tra Tat e all’Env di HIV. Il progetto coinvolge otto Centri di Ricerca e l’Industria in tre paesi della Comunità Europea.
- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*
È un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Chiron Corporation, volto allo sviluppo di vaccini contro l’HIV e la TB somministrabili per via mucosale, e che utilizza come immunogeni gli antigeni validati nei programmi vaccinali precedentemente descritti. Il Centro contribuisce per la parte riguardante l’HIV.
- *Pathogenesis Interaction Nef/Tat (PINT)*
(proposto per il finanziamento alla Comunità Europea)
PINT è uno STREP coordinato dal Centro costituito da sette Centri di Ricerca e dall’Industria in Europa e Stati Uniti, che ha come obiettivo lo studio del ruolo delle proteine regolatrici Tat e Nef nella patogenesi dell’infezione da HIV.
- *Novel AIDS Vaccines (NAV)*
È uno STREP europeo proposto per l’approvazione, coordinato dall’Industria Italiana, di cui il Centro è partner fondamentale. NAV è costituito da otto Centri di Ricerca e

dall'Industria presenti in Europa e Sud Africa e ha l'obiettivo di sviluppare e caratterizzare sistemi di *delivery* vaccinali somministrabili per via sistemica e mucosale.

- *European AIDS Preventive Network* (EAPN)
EAPN è un network europeo d'eccellenza che coinvolge 40 centri di ricerca in Europa, proposto per l'approvazione alla Comunità Europea. EAPN si prefigge di creare un centro europeo virtuale per lo sviluppo e la valutazione di vaccini e microbiciidi per i paesi in via di sviluppo, che sia capace di parlare a singola voce con agenzie americane e mondiali. Il Centro è parte fondamentale del *network* per le attività di ricerca, sviluppo, sperimentazione, e per progetti con i paesi africani.
- *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership* (EDCTP)
(Comunità Europea)
Il Centro sarà parte integrante di questa *partnership* volta a migliorare la ricerca e ad accelerare lo sviluppo di nuovi approcci d'intervento per la lotta contro l'HIV/AIDS nei paesi in via di sviluppo.

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

- *Accordo industriale "Joint program ISS/Chiron for the development of a combined vaccine against HIV/AIDS"*
È un accordo finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e dalla multinazionale Chiron e stipulato tra ISS e Chiron Corporation (USA) per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV, basato su Tat ed Env modificato.
- *Accordo ISS/NIH*
(Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS ed NIH).
Il Centro è promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 Aprile 2003.
- *Intervention Framework for Comprehensive Response to HIV/AIDS Cross-border in Selected Development Regions of South Africa, Swaziland and Mozambique*
(finanziato dal Ministero degli Affari Esteri).
Il Centro svolge e coordina programmi per l'allestimento e la conduzione di trial clinici vaccinali avanzati (fasi II e III) nei Paesi in via di Sviluppo, in cooperazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) e con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS. Sono inoltre in atto programmi nazionali e bilaterali in Swaziland e Uganda volti a supportare le attività dei rispettivi governi per il controllo della diffusione dell'infezione da HIV, incluse le attività di preparazione dei siti per la sperimentazione clinica avanzata di vaccini contro l'HIV/AIDS.
- *Global HIV Vaccine Enterprise*
L'iniziativa, proposta dal G8, si prefigge di creare un *network* mondiale su tutti gli aspetti necessari per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS. Il Centro e il Programma Nazionale AIDS sono parte di questa iniziativa globale.

Per quanto riguarda le attività istituzionali, il Centro è responsabile del controllo dei presidi medico-diagnostici per la diagnosi di laboratorio di infezione da HIV.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti:

1. *Reparto Patogenesi dei Retrovirus*

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali di ricerca di base, Retrovirologia Molecolare e Retrovirologia Applicata. L'attività consiste nello studio del ruolo delle proteine regolatrici di HIV nei meccanismi patogenetici virali, con particolare riguardo agli effetti di queste proteine su linfociti, macrofagi, cellule dendritiche ed endoteliali. Il Reparto svolge, inoltre, ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali e terapeutici. Queste strategie sono basate sull'uso di particelle lentivirali "vuote" capaci di colpire target cellulari specifici e in grado di incorporare alti livelli di proteine esogene come prodotto di fusione con la proteina Nef di HIV, sfruttando la capacità di Nef di incorporarsi nelle particelle lentivirali. Il reparto, inoltre, conduce attività di ricerca su nuovi sistemi di *delivery* basati su nano e microparticelle per proteine o DNA.

2. *Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia)*

Il Reparto è organizzato in tre Unità funzionali integrate (Immunità Umorale, Immunità naturale e Acquisita Cellulo-mediata, *Cross-Talk* Sistema Immune e Vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il reparto sviluppa nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, che vengono poi validati nei modelli dei primati non umani (Reparto 3) per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto, sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat e altre proteine regolatorie di HIV sulla attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o ad antigeni di HIV/SIV, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il ruolo di Tat e altri geni regolatori di HIV nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

3. *Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia)*

Il reparto è suddiviso in tre Unità funzionali (Infettività Virale, Tropismo Virale, Modelli di Primati Non Umani) integrate che affrontano tematiche che vanno dalla ricerca di base (studio dell'infettività e del tropismo virale) fino alla ricerca applicata sul modello del primate non umano allo scopo di validare nuovi approcci preventivi e terapeutici applicabili all'uomo. Le attività del reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali, alla validazione di nuovi approcci e sistemi di *delivery* vaccinali, alla conduzione di trial preclinici nel modello animale del primate non umano, alla produzione e titolazione di stock di virus chimerici SIV/HIV, di SIV e di HIV, alla generazione di nuovi virus chimerici SIV/HIV e la loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* ed *in vivo*. Un'altra attività riguarda gli studi di patogenesi sulle interazioni tra SIV (HIV) ed EBV o altri virus di origine animale associate e non allo

sviluppo di neoplasie, con potenziale impatto per la sanità pubblica. In qualità di *core-lab* di virologia, il reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche biologiche, molecolari e istologiche.

4. *Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione)*

Il reparto è articolato in quattro Unità funzionali e integrate (Laboratorio Centralizzato della Sperimentazione Clinica (Unità ISS/IFO), *Clinical Trial Management*, Analisi e validazione dati, Validazione preclinica), volte alla conduzione di sperimentazioni cliniche di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS. Nell'ambito del reparto vengono realizzate le attività riguardanti la preparazione e la conduzione di tali sperimentazioni. Esse includono in particolare: gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli animali (topi, conigli); la preparazione della documentazione relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali; la preparazione della documentazione necessaria per la conduzione di trial clinici (protocolli clinici, *case report form*, *investigator brochure*, *Standard Operating procedures* [SOPs], consenso informato, materiale informativo per i volontari); il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici; il coordinamento delle attività realizzate dalle *Contract Research Organizations* (C.R.O); la realizzazione di *test* ematologici, biochimici, immunologici e virologici nelle fasi di prescreening, trattamento e follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche, (*Core Lab*); la standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici (*Core Lab*); l'analisi statistica e la validazione dei dati; la preparazione di *report* di *safety*, *report* interinali e *report* finali relativi alle sperimentazioni cliniche.

5. *Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo*

Il Reparto, organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata), da un lato attua il trasferimento dei prodotti acquisiti dalla ricerca di base e applicata alla pratica clinica nei Paesi in via di Sviluppo e dall'altro effettua studi di patogenesi dell'infezione da HIV, e più in generale da retrovirus, nelle popolazioni dei Paesi in via di Sviluppo, indirizzati a incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS e delle infezioni da retrovirus nei paesi economicamente meno avanzati, che spesso presenta caratteristiche diverse da quelle riscontrabili nei Paesi Occidentali. A tale proposito, il Reparto svolge le attività necessarie al rafforzamento della capacità clinica e di laboratorio dei siti nei quali verranno condotti i trial clinici per la sperimentazione dei vaccini, e al trasferimento della tecnologia necessaria alla conduzione della sperimentazione (*Capacity Building*) e svolge e coordina studi epidemiologici, immunologici e virologici, nonché di immunopatogenesi e patogenesi virale, volti sia a determinare gli elementi essenziali dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei paesi in via di sviluppo sia a valutare la fattibilità dei trial clinici vaccinali. Infine, il Reparto è responsabile del controllo di Stato dei presidi medico-diagnostici per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, e svolge attività di supporto al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Piano triennale

Le attività del Centro attualmente in corso e precedentemente descritte, hanno durata pluriennale e, pertanto, si estenderanno negli anni futuri. In particolare continueranno i seguenti programmi nazionali:

- *Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS*
Nel triennio 2006-2008 il programma continuerà a finanziare progetti nei seguenti campi di studio/intervento: 1) Epidemiologia dell’HIV/AIDS; 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell’HIV/AIDS; 3) Ricerca clinica e Terapia della malattie da HIV; 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’AIDS e Azione concertata sul Sarcoma di Kaposi; 5) Intervento sociale e socio-psicologico; 6) Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l’HIV/AIDS (ICAV).
- *Sperimentazioni cliniche*
Nel triennio 2006-2008, verranno completati gli studi di follow-up dei volontari arruolati nei Trial clinici di Fase I e saranno condotti i trial di Fase IIA e IIB del vaccino basato sul Tat sia in Italia che in Africa. Verranno effettuate sperimentazioni di Fase I e attuate le fasi di preparazione per la sperimentazione di Fase II di un vaccino combinato Tat/Env e di un vaccino Tat coniugato a microparticelle. Inoltre, verranno concluse le sperimentazioni di Fase II per la terapia del sarcoma di Kaposi con Indinavir, e avviati trial di Fase III per la terapia di tumori ad alta incidenza e prevalenza con Indinavir da solo o in combinazione a chemioterapici.
- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci*
Il progetto, della durata di cinque anni, sarà implementato nei prossimi tre anni procedendo allo sviluppo e alla validazione dei nuovi sistemi di *delivery*, come descritto nelle attività di ricerca del Centro.

A livello europeo verranno iniziati o completati i seguenti progetti:

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*
Nel triennio 2006-2008 verranno completati gli studi preclinici con i quattro candidati vaccinali, si procederà alla produzione GMP e all’approvazione per l’uso nell’uomo dei candidati selezionati, e verranno avviati e completati i trials clinici di Fase I. Verranno inoltre continuati gli studi volti a verificare l’induzione di risposte immuni crociate contro differenti sottotipi virali presenti nei Paesi in via di Sviluppo. Infine, sarà implementata la formazione di ricercatori tramite l’“AVIP International School”.
- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*
Entro il triennio 2006-2008 verranno completati gli studi di *modelling/docking* e caratterizzazione chimico-fisica dei complessi Tat/Env/V3 *loop* delle maggiori *clades* di HIV, e verranno terminati gli studi preclinici di innocuità, immunogenicità ed efficacia dei complessi Tat/Env allo scopo di avviare la produzione GMP di quei complessi che saranno selezionati sulla base degli studi precedenti.
- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*
Nel corso del triennio 2006-2008 il progetto sarà concluso. In particolare, verranno terminati gli studi di immunizzazione mucosale con Tat, Env, e gli studi di *challenge* intrarettale nella scimmia.

- *Pathogenesis Interaction Nef/Tat (PINT)*
Il progetto verrà concluso nel biennio 2006-2007. Gli studi valuteranno *in vitro* e in modelli di primati non umani il ruolo di Tat e Nef nell'infettività e nel tropismo di HIV alla *port of entry* e nella disregolazione immune susseguente all'infezione primaria.
- *Novel AIDS Vaccines (NAV)*
Il progetto verrà iniziato nel 2006 e si concluderà nel 2008. Nel triennio verranno prodotti e caratterizzati i sistemi di veicolazione (nano e microparticelle, *ghost* batterici e virosomi), e saranno condotti studi *in vitro* e *in vivo* per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia delle formulazioni vaccinali.
- *European AIDS Preventive Network (EAPN)*
Il Centro condurrà le attività di ricerca, sviluppo, sperimentazione, e implementerà i progetti con i paesi africani pianificati nel primo triennio del programma che ha durata quinquennale.
- *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP)*
Il programma ha durata indefinita. Nel triennio, il Centro parteciperà alla concertazione europea volta ad accelerare l'esecuzione della sperimentazione clinica, a implementare il trasferimento delle tecnologie e ad attrarre soggetti del settore privato per la lotta all'HIV/AIDS nei paesi in via di sviluppo. Visti i fondi ottenuti dal Governo italiano e il meccanismo di co-finanziamento del programma, nuove proposte di progetto verranno presentate per i vari aspetti del programma.

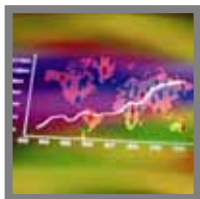
A livello internazionale extraeuropeo verranno proseguiti, completati o iniziati i seguenti progetti:

- *Accordo industriale “Joint program ISS/Chiron for the development of a combined vaccine against HIV/AIDS”*
La sperimentazione dei vaccini combinati nel modello dei primati non umani nel quadro del programma paritetico sarà completata nel prossimo triennio. Il programma sarà rivalutato per un nuovo finanziamento.
- *Accordo ISS/NIH*
(Programma Italy/USA finanziato per le due controparti da ISS ed NIH)
Il programma, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali, viene rinnovato annualmente e verrà implementato nel prossimo triennio.
- *Intervention Framework for Comprehensive Response to HIV/AIDS Cross-border in Selected Development Regions of South Africa, Swaziland and Mozambique* (finanziato dal Ministero degli Affari Esteri)
Il programma ha una durata di cinque anni a partire dal 2006, e può essere rinnovato. Nel corso del triennio, verranno implementati i programmi per il controllo dell'infezione da HIV e per la preparazione di trial clinici vaccinali avanzati nei Paesi in via di Sviluppo; verranno inoltre condotti i trial di Fase II del vaccino Tat in Sud Africa.
- *Global HIV Vaccine Enterprise*
Le attività del programma, che ha durata indefinita, saranno implementate nel prossimo triennio nel quadro della concertazione del G8.

Nel corso del prossimo triennio continueranno gli accordi di convenzione con l'IFO-S.Gallicano e verranno preparate e implementate convenzioni con Università ed Enti di Ricerca

nazionali (Roma, Ferrara, Padova, Catania, Modena, ecc.) e internazionali, al fine di realizzare programmi e iniziative riguardanti progetti di ricerca di base, clinica ed epidemiologica applicata all'infezione da HIV, all'AIDS e alle altre malattie sessualmente trasmesse, studi di *background* per la sperimentazione clinica di Fase I e II di vaccini anti-HIV/AIDS, studi sui tumori, con particolare riguardo all'interazione virus oncogeni-ospite, allo sviluppo di nuove terapie anti-tumorali, e alla sperimentazione di vaccini preventivi e terapeutici e altre strategie immunoterapiche, con particolare riferimento ai virus HIV, HHV-8 e HPV.

L'ISS è un Organismo notificato per il controllo dei dispositivi medico-diagnostici nel campo dell'infezione da HIV. Tale attività di controllo di competenza al Centro Nazionale AIDS continuerà nel prossimo triennio e sono, inoltre, previste attività volte all'acquisizione di nuove metodiche e tecnologie per l'aggiornamento e l'efficacia delle attività di controllo istituzionale.



CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

L'attività del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare comune. Nella maggior parte delle altre strutture dell'ISS l'argomento di studio e applicazione è l'elemento caratterizzante che individua e delimita il campo di azione. Nel CNESPS invece l'elemento caratterizzante è l'utilizzo dell'epidemiologia applicata in svariati campi. Tale peculiarità rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e dalla numerosità delle collaborazioni avviate e programmate. Inoltre per definizione gli studi epidemiologici sono di popolazione e la stragrande maggioranza delle attività condotte nel Centro si avvale di collaborazioni esterne con istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale (es. Regioni, Ministero Salute, AIFA, ecc). In questo ambito è opportuno menzionare l'accordo quadro che il CCM (Centro per il Controllo delle Malattie), la cui direzione operativa è presso il Ministero della Salute, ha sottoscritto con il CNESPS per attività di supporto tecnico-scientifiche.

La ricerca etiologica condotta nel Centro è primariamente orientata a fornire ricadute immediate per la salute degli Italiani e la sorveglianza e la promozione della salute sono le componenti applicative di tale approccio che non si esaurisce nella consegna dei risultati scientifici. In questo contesto la programmazione triennale del CNESPS prevede attività derivanti dalle competenze già sviluppate nei singoli gruppi di lavoro, ma anche attività che vengono avviate e consolidate in risposta a richieste da istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale, quali gli assessorati regionali alla sanità e il Ministero della Salute. A questo proposito è necessario menzionare il Piano di Prevenzione Attiva (PPA) recentemente concordato tra Ministero della Salute e Regioni e PA che prevede la conduzione di attività coordinate a livello nazionale, molte delle quali affidate al CNESPS. Tra tutte citiamo come particolarmente rilevante il Sistema di Sorveglianza per il Monitoraggio delle Attività di Prevenzione del PPA condotte nelle ASL e Regioni che dovrebbe prendere avvio nel 2006.

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, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. L'intera programmazione triennale e la capacità di attrazione di risorse esterne quindi potrà essere mantenuta solo se sarà possibile acquisire e utilizzare in modo tempestivo le risorse (incluse quelle umane) previste e autorizzate dalle singole convenzioni.

Il CNESPS non è solo attività scientifica: la promozione della salute passa anche attraverso un'attività di servizio con lo stesso rigore scientifico della ricerca. Citiamo ad esempio tra le varie attività di questo tipo l'Osservatorio per i Medicinali (OSMED) dell'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA), il supporto alle attività nazionali di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, l'organizzazione del registro nazionale delle strutture per la procreazione medicalmente assistita, l'applicazione della carta del rischio cardiovascolare nella medicina generale.

Piano triennale

Il Centro è organizzato in nove reparti tematici, un ufficio di statistica, la Direzione, cui afferiscono direttamente una unità di bioetica e una unità di formazione e comunicazione. Molte attività vengono condotte da più reparti in modo trasversale, incrementando la sinergia e la massa critica di ricercatori su ogni singolo tema. Per semplicità vengono di seguito riportati i filoni principali di attività prevedibili nel prossimo triennio per gruppo tematico di lavoro:

– *Epidemiologia clinica e linee guida*

Verranno continuati gli studi sulla prevenzione dell'epatite virale acuta e sull'epidemiologia clinica delle malattie del fegato. A tal fine si lavorerà al miglioramento del flusso informativo riguardante l'epatite acuta (SEIEVA), verranno condotti studi di popolazione sulle epatopatie e studi di coorte di epatopazienti. Verranno avviati studi clinici per la messa a punto di un vaccino contro l'epatite C. In base alle risorse disponibili verrà continuata l'attività relativa alle linee guida di interesse per la prevenzione e per il miglioramento della pratica clinica. Verrà avviato lo studio di fattibilità di un registro per la valutazione di esito delle protesi d'anca. Verrà continuato e concluso il trial clinico sulla prevenzione della cataratta.

– *Epidemiologia dei tumori*

Continueranno ed entreranno nel vivo tre grandi progetti sul confronto della sopravvivenza per tumore in Italia (ITACARE), in Europa (EUROCARE), in cinque continenti (CONCORD). Verrà mantenuta la collaborazione con il *National Cancer Institute* (NCI-NIH), su sviluppo di metodi statistici (progetto di collaborazione ISS-NIH), su uso di nostri metodi per stime di incidenza e prevalenza negli USA per i principali tumori, per esperienze di studio e formazione presso l'NCI. Due progetti sul rischio di tumore per i militari in missione sono attivi e proseguiranno le attività: il progetto SIGNUM sulla misura di campioni biologici per i militari in IRAQ, il progetto Kosovo per l'istituzione di un registro tumori per il personale militare italiano, come strumento per il controllo dei rischi per i militari impegnati in missioni all'estero. Proseguirà l'attività di ricerca epidemiologica sugli eventuali rischi cancerogeni associati all'esposizione a radiofrequenze e a campi magnetici a 50 Hz con l'analisi e la pubblicazione dei risultati dello studio Interphone. Proseguirà anche lo studio SETIL (uno studio caso-controllo multicentrico italiano sui fattori di rischio per la leucemia infantile), con l'analisi di valutazione dell'esposizione a benzene. Alcuni nuovi progetti previsti per il triennio 2006-2008 riguardano: 1) un'azione coordinata di controllo della qualità dell'aria a Roma; 2) Integrazione di dati socio economici e dati dei registri tumori, per la spiegazione delle differenze di sopravvivenza, incidenza e mortalità per tumore tra aree in Italia; 3) Stima della prevalenza dei tumori nei paesi Europei al 2002 e proiezioni al prossimo futuro.

– *Epidemiologia genetica*

Verrà mantenuto il Registro Nazionale Gemelli (RNG) alla base delle varie linee di ricerche quali i progetti finanziati UE (5° e 6° Programma quadro) relativi allo studio dei determinanti genetici dell'obesità (GENOMEUTWIN), dell'invecchiamento in buona salute (GEHA) e dell'ictus (EUROCLOT). È stata presentata una proposta di progetto UE integrato (GENOMEUHEALTH) che estende il *network* dei registri gemelli a grandi coorti europee per studiare i fattori genetici della sindrome metabolica. Rimarrà attivo l'impegno nel settore della genetica della salute neonatale e infantile (nascite pretermine,

ipotiroidismo congenito, asma e allergie). È in fase di programmazione uno studio multicentrico per la costituzione di un banca biologica di circa 10.000 neonati italiani.

Verrà mantenuta la collaborazione con l'Università Vita e Salute S. Raffaele sullo studio della componente genetica sui fenomeni di ansia e di depressione in età adolescenziale. Sarà inoltre avviata un'indagine sul benessere psichico, la vita emotiva, le relazioni sentimentali nelle coppie di gemelli ventenni distribuiti su tutto il territorio nazionale. Verranno potenziate collaborazioni con clinici delle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica) e con i clinici e genetisti che si occupano di malattie autoimmuni (celiachia, *Lupus Eritematosus*, sindrome di Sjogren, malattia di Crohn, psoriasi, diabete di tipo1). Si intende avviare studi che prevedono la raccolta di dati e campioni biologici da famiglie che presentano *cluster* di malattie autoimmuni, per l'identificazione di una eventuale classe di geni che potrebbero essere comuni a queste patologie.

– *Epidemiologia delle Malattie Infettive*

Le attività verteranno sulle seguenti aree di ricerca: 1) studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (sindromi influenzali, zoonosi, legionellosi, infezioni enteriche, meningiti batteriche); 2) studi epidemiologici sulle malattie prevenibili da vaccino e sulla sicurezza ed efficacia di campo dei vaccini (progetti europei EUVAC-NET e VENICE; rete sentinella SPES per le malattie prevenibili da vaccino in età pediatrica; monitoraggio della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita; monitoraggio delle coperture vaccinali); 3) modelli matematici per valutare l'impatto di interventi di prevenzione di malattie infettive (progetti europei Polymod e *SARS-control*; progetto EPICO per la descrizione e controllo delle epidemie; progetto strategie vaccinali e modelli matematici, per valutare le strategie d'uso di vaccini recentemente immessi in commercio); 4) sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Progetti Simiweb e Micronet) e per valutare l'antibiotico-resistenza (Progetto AR-ISS); 5) epidemiologia e controllo delle malattie infettive nell'area del mediterraneo (Progetto europeo EpiSouth); 6) epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV, malaria, Ebola e profilo epidemiologico della popolazione); 7) comunicazione del rischio in condizioni di emergenza. Si contribuirà al Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, valutandone gli indicatori di processo e risultato. Verranno inoltre continuate le attività nazionali e internazionali di sorveglianza, le indagini di campo di eventi epidemici, la valutazione della documentazione clinica a corredo delle domande di registrazione di vaccini.

– *Farmacoepidemiologia*

Verranno sviluppati e applicati modelli di analisi della prescrizione farmaceutica a livello regionale con particolare attenzione alla appropriatezza d'uso. Verrà mantenuta l'attività di analisi legata all'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). Verrà mantenuta la sorveglianza sulle reazioni avverse da erbe medicinali e quelle relative all'uso dei farmaci nei bambini. Verrà proseguito e completato lo studio HERA dedicato alla valutazione del rischio di SIDS durante i primi due anni di vita. Verrà avviato il Progetto Nazionale di *Disease Management* del Diabete (IGEA) e verrà proseguito lo studio di coorte DAI sempre su soggetti diabetici. Verrà condotto lo studio per la definizione dei profili di beneficio/rischio nella pratica clinica reumatologica e dermatologica. Nell'ambito delle malattie del Sistema nervoso Centrale verranno condotte le seguenti attività: valutazione dei percorsi assistenziali nel governo clinico delle demenze, studio sulla possibile associazione tra fibrosi valvolare e uso di dopaminoagonisti di tipo ergot nella malattia di Parkinson, studio osservazionale sull'uso

degli antipsicotici nei pazienti affetti da demenza, uso degli aminoacidi ramificati e rischio di Sclerosi Laterale Amiotrofica.

– *Malattie cerebro e cardiovascolari*

- Sorveglianza delle malattie cardiovascolari: ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza, l'incidenza, la prevalenza, la letalità degli eventi cardiovascolari e valutare l'esito delle procedure diagnostico-terapeutiche nonché la sopravvivenza a breve e a lungo termine identificando il *benchmarking*;
- Valutazione del rischio cardiovascolare: ha l'obiettivo di aggiornare il rischio cardiovascolare della popolazione italiana attraverso il follow-up e la validazione degli eventi cardiovascolari nelle coorti longitudinali, di diffondere presso i MMG la cultura della valutazione del rischio globale assoluto per implementare le azioni di prevenzione primaria;
- Mantenimento della banca di campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat* ed emazie impacchettate) per la conduzione di studi caso-controllo innestati nella coorte in studi sulle malattie cardiovascolari

– *Salute della donna e dell'età evolutiva*

L'attività di ricerca si orienterà su tre filoni principali quali: sorveglianza (Interruzione Volontaria di Gravidanza - IVG, mortalità materna, Certificati Assistenza al Parto, ecc.), indagini campionarie *ad hoc* (con studi trasversali su argomenti specifici ma nel settore del Progetto Obiettivo Materno Infantile), e messa a punto e sperimentazione sul campo di modelli prototipali di corsi di educazione sessuale nelle scuole e di corsi di accompagnamento alla nascita e incontri in puerperio.

Tra le indagini già programmate sono: Conoscenze, attitudini e comportamenti degli/le adolescenti riguardo la salute riproduttiva, Percezione del dolore in travaglio e parto, Procedure di rilascio della certificazione IVG nell'attività consultoriale, Esiti della gravidanza e parto riguardo la salute delle donne e del/la bambino/a

Inoltre in collaborazione con il Reparto Malattie Infettive del Centro e con i centri di prevenzione oncologica verrà avviato uno studio sul potenziale uso di vaccini anti HPV in Italia finalizzato alla raccolta di informazioni di tipo epidemiologico, farmaco-economico e di profilo clinico dei nuovi vaccini. Proseguirà l'attività nel progetto REPROSTAT con l'obiettivo di valutare l'utilità di un set di indicatori sulla salute sessuale e riproduttiva, con particolare enfasi sulla salute riproduttiva degli adolescenti e dei giovani adulti.

Verrà avviato il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita e si è provveduto all'addestramento degli operatori regionali per il funzionamento del sistema. È in corso di conclusione lo studio multicentrico sulla crioconservazione degli ovociti e il censimento degli embrioni in stato di abbandono e il coordinamento per il loro trasferimento alla BioBanca dell'Ospedale Maggiore di Milano.

– *Salute mentale*

Le attività in questo settore includeranno: 1) tre tipi di studi controllati sulla depressione, in particolare sull'efficacia dei trattamenti psicoterapeutici di tipo cognitivo-comportamentale basati su manuali per i pazienti, applicati sotto la guida di professionisti; 2) Collaborazione con il Volontariato, con un programma finanziato dal Ministero della Salute per valutare interventi psicoeducativi familiari, inserimento lavorativo di pazienti psichiatrici, formazione nel campo della valutazione di efficacia degli interventi, depressione *post-partum*, disturbi alimentari psicogeni; 3) analisi dei dati italiani raccolti con il Progetto ESEMeD-MHEDEA nell'ambito della *European Coordination Action for Policy Research of Mental Disorders* (EPREMED) per stimare

prevalenza e comorbidità dei disturbi mentali, uso dei servizi e dei farmaci psicotropi per il trattamento dei disturbi mentali, presenza di fattori di rischio sociodemografico e di altro tipo per i disturbi mentali; 4) Promozione della salute mentale nella scuola; 5) Interventi cognitivi-comportamentali di gruppo nei reparti psichiatrici, in strutture residenziali e in centri diurni; 6) Comunicazione in oncologia (in collaborazione con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS); 7) Sviluppo di un Dipartimento di Salute Mentale modello; 8) Valutazione dell'assistenza a pazienti psichiatrici acuti; 9) Verrà portato a termine il progetto PROGRES-Acuti, che ha riguardato il censimento di tutte le strutture psichiatriche di ricovero di pazienti con disturbi mentali in condizioni di breve e medio-degenza presenti nel territorio di 16 Regioni e Province Autonome italiane.

– *Salute della popolazione*

Proseguirà l'attività integrata di ricerca, sorveglianza, consulenza e formazione nell'ambito delle seguenti tematiche: valutazione dello stato di salute della popolazione con particolare riferimento all'identificazione di indicatori e di sistemi di monitoraggio della salute e di valutazione d'impatto sulla salute dei principali determinanti; epidemiologia dell'invecchiamento (disabilità, comorbidità, deficit cognitivi, malattia di Alzheimer, demenze) e valutazione di modelli sanitari gestionali e della qualità assistenziale per gli anziani; epidemiologia e monitoraggio del consumo e abuso alcolico; fattori di rischio ambientali e occupazionali con particolare riguardo agli effetti sulla salute umana (e materna) degli antiparassitari, a sistemi di sorveglianza nazionale delle intossicazioni acute, al monitoraggio biologico e ambientale dei livelli di esposizione e alla creazione di una rete dei centri antiveleni attivi in Italia

Verranno mantenute le numerose collaborazioni con istituzioni nazionali e internazionali e l'attività relativa all'Osservatorio Nazionale Alcol - OssFAD (Osservatorio fumo alcol e droga) e del Centro Collaboratore dell'OMS per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e problemi di salute correlati.

– *Ufficio di statistica*

L'attività seguirà l'impostazione che lo ha sempre caratterizzato: uso di metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione. In particolare, l'attività di ricerca si articolerà nei seguenti filoni: Studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità per causa nel tempo e nello spazio; mortalità evitabile; anni di vita potenziale persi; *record-linkage* tra fonti diverse di dati; concause di morte e rischi in competizione; mortalità legata a esposizioni ambientali; mortalità per malattie rare; conseguenze degli eventi climatici estremi; caratteristiche dei centenari). Studi su dati rilevanti per descrivere lo stato di salute (le Dimissioni Ospedaliere, il Sistema Termale). Collaborazione a studi europei sui due tipi di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione (*Health Examination Survey* ed *Health Interview Survey*); In particolare verranno sviluppati sistemi di supporto all'utilizzo epidemiologico di ampie basi di dati disponibili a livello nazionale (es. SDO).

– *Bioetica*

Il Centro mantiene numerose attività nel settore della bioetica, condivise tra vari gruppi di lavoro (Unità di Bioetica, Ufficio di Statistica, Epidemiologia Clinica). L'Unità di Bioetica in particolare è attiva sia in progetti di ricerca nel settore della sanità pubblica, con responsabilità diretta (EuroPHEN 1 e 2) e mediante collaborazioni. Proseguiranno attività di consulenza presso istituzioni, tra cui il Ministero della Salute, e come membro di comitati etici.

– *Formazione e comunicazione*

Un ulteriore elemento caratterizzante il CNESPS è il desiderio di tessere reti di scambio di informazioni e di contribuire a costruire reti di persone che parlano la stessa lingua, utilizzano gli stessi metodi. La formazione CNESPS è soprattutto addestramento a personale che opera già sul campo. Nel prossimo triennio si mira a progettare, realizzare e valutare un'attività formativa offerta alle strutture del SSN e orientata a promuovere la realizzazione degli obiettivi di salute del Paese attraverso la qualificazione del personale. La pianificazione, strategica e operativa, della formazione terrà conto anche di diversi elementi attuali, quali i bisogni formativi delle strutture del SSN, in particolare delle ASL, i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e la domanda di formazione creatasi in seguito ai progetti del CCM e all'implementazione del Programma Nazionale di Prevenzione 2005-07.

Inoltre si manterrà l'impegno della gestione del Master Profea (Programma di formazione in epidemiologia applicata) che ogni due anni diploma una decina di epidemiologi, qualificati accademicamente, ma addestrati ad operare nel contesto delle strutture sanitarie italiane.

È in corso anche un progetto di Educazione alla Salute nella Scuola, in collaborazione con l'ASP Lazio, la Provincia di Roma, le ASL del Lazio e molte scuole di Roma e Provincia. Si prevede di portare a sperimentazione nell'AA 2006-2007 in nove scuole medie superiori a Roma e Provincia metodi innovativi di educazione al benessere personale.

Attualmente il CNESPS gestisce di 11 siti web tra cui molti siti tematici per la raccolta e la diffusione di dati a livello nazionale. Nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori continua il progetto collaborativo con l'Istituto dei tumori di Milano, la rete dei registri Tumori Italiani, e la rete *e-oncology* (Alleanza contro il cancro) di gestione di un sito web "I tumori in Italia" con una sezione interrogabile su indicatori di diffusione dei tumori a livello nazionale e regionale. Nel settore delle malattie cardiovascolari è attivo il sito Cuore in cui confluiscono i dati raccolti e da cui i medici possono scaricare programmi di calcolo del rischio individuale di accidente cerebro-cardiovascolare. Sono attivi siti per la sorveglianza di rilevanti malattie infettive (es. influenza con aggiornamenti settimanali). Inoltre il Centro gestisce il sito per gli operatori sanitari Epicentro che amplifica la diffusione delle informazioni a carattere epidemiologico che vengono da fonti istituzionali nazionali e dalle Regioni e PA. Epicentro registra circa 3000 accessi giornalieri.



CENTRO NAZIONALE PER LA QUALITÀ DEGLI ALIMENTI E PER I RISCHI ALIMENTARI

Uno degli obiettivi fondamentali delle autorità sanitarie è garantire ai consumatori un elevato livello di tutela per quel che concerne la sicurezza alimentare. A questo scopo esse definiscono e mettono in atto disposizioni per garantire che alimenti a rischio non siano immessi sul mercato e predispongono opportuni meccanismi per individuare i problemi che possono condizionare la sicurezza degli alimenti e tempestivamente adottare le misure correttive più appropriate. Solo se si adotta una strategia integrata di controllo si può meglio garantire la sicurezza alimentare. Per questa ragione tutte le fasi della filiera alimentare debbono essere considerate come un unico processo, in quanto ciascuna di esse può rappresentare un potenziale punto critico per la sicurezza alimentare. Per questa ragione, tutti i pericoli che possono essere presenti dalla produzione primaria alle successive fasi della catena alimentare devono essere identificati e, ove necessario, adeguatamente controllati. I controlli messi in atto dalle autorità e quelli degli operatori nell'ambito di specifici programmi basati sui principi del sistema HACCP dovrebbero verificare che i requisiti di igiene e i criteri di conformità siano soddisfatti. Tuttavia, perché i provvedimenti adottati dalle autorità per ridurre, eliminare o evitare i rischi per la salute siano efficaci, proporzionati e mirati è necessario che le stesse si servano dell'analisi del rischio. Delle tre componenti interconnesse dell'analisi del rischio, quella della valutazione quantitativa del rischio (nutrizionale e sanitaria), strumento oggettivo con cui definire i criteri d'accettabilità di un prodotto, di un ingrediente, di un coadiuvante, di una tecnologia alimentare basandosi sulla valutazione delle effettive ricadute sullo stato di salute della popolazione, viene svolta dall'Istituto Superiore di Sanità. L'attuale complessità e importanza delle questioni tecnico-scientifiche che riguardano la sicurezza alimentare ha di recente reso necessario sostituire i vecchi laboratori dell'ISS con nuove strutture più focalizzate sui problemi della sicurezza alimentare. Il Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) dell'ISS è struttura tecnico scientifica indipendente, creata per garantire la sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti e per gestire le emergenze alimentari in relazione alla comparsa di rischi emergenti. Il centro realizza, gestisce e sviluppa attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel campo della sicurezza alimentare interagendo anche con istituzioni esterne nazionali (Ministero della Salute, IZS, SSN e Università) e internazionali, in particolare all'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare. Il Centro svolge studi finalizzati alla "valutazione del rischio" associato al consumo di alimenti contaminati da pericoli emergenti e riemergenti di natura biologica (virus enterici, batteri, miceti e relative tossine) e chimica (micotossine, fitotossine, metalli pesanti, contaminanti da processo, da trattamento) o contenenti additivi, coloranti e aromi e quelli associati a modelli di alimentazione non corretti. I risultati di tali studi permettono di fornire pareri scientifici al Ministero della Salute, organo deputato alla gestione dei rischi alimentari. In tale contesto, il CNQRA valuta i rischi connessi a determinati gruppi di contaminanti chimici (compresi i residui di antibiotici e sulfamidici) e biologici e di nutrienti sviluppando specifiche proposte sui fattori di rischio ad essi correlati e quelli connessi all'uso di nuove tecnologie, incluse le biotecnologie. Il Centro è impegnato anche nella individuazione di idonei stili di vita e a stabilire il ruolo di componenti della dieta (acidi grassi a diverso grado di saturazione, lipidi ossidati, antiossidanti) nella patogenesi, prevenzione e terapia di malattie con fattore di rischio nutrizionale, nonché sulla loro capacità di

fornire benefici alla salute, tali da migliorare la qualità della vita. Il CNQRA ha inoltre tra le proprie priorità quella di identificare più precocemente possibile nuovi, imprevisti o riemergenti rischi associati agli alimenti affiancando agli approcci valutativi tradizionali circoscritti alla filiera alimentare anche quelli esterni alla filiera stessa attraverso l'attuazione di programmi che in una visione olistica vedono affiancate istituzioni nazionali di diverse aree culturali. Il CNQRA provvede, anche, in collaborazione con le istituzioni nazionali al monitoraggio e alla sorveglianza preposte delle infezioni e intossicazioni alimentari e degli eventuali effetti avversi conseguenti all'uso di integratori di origine vegetale; sviluppa e valuta metodi innovativi compresi quelli rapidi da impiegare nel controllo degli alimenti. Il CNQRA promuove l'informazione e l'educazione dei consumatori sulla sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti, in particolare quella dei gruppi di popolazione più vulnerabili nella forma più proattiva possibile attraverso dati, avvertenze e suggerimenti sia in specifiche sezioni del proprio sito che attraverso documenti a stampa. Svolge anche attività di formazione per gli operatori del SSN sulle problematiche sanitarie connesse ai contaminanti chimici e biologici, alla valutazione dei fattori nutrizionali e antinutrizionali degli alimenti e alla definizione delle strategie d'intervento per i disturbi del comportamento alimentare. Infine, all'interno del CNQRA operano i Laboratori Nazionali di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi e per il latte e prodotti derivati, le unità "micotossine, antibiotici, elementi in traccia" del Laboratorio Nazionale di Riferimento per i Residui, il Centro di riferimento per la diagnosi di botulismo. In quanto tali i LNR provvedono a: a) unificare i metodi di analisi in uso presso i laboratori del controllo ufficiale; b) organizzare periodicamente tra i laboratori pubblici prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche; c) coordinare il collegamento dei laboratori del controllo ufficiale con il Laboratorio di Riferimento dell'Unione europea. Il Centro per il botulismo, invece, a) fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture del SSN sulle diverse problematiche connesse al botulismo alimentare e infettivo (a. da ferita, b. infantile); b) effettua la conferma di laboratorio dei casi di sospetto botulismo.

Piano triennale

L'attività di ricerca per il prossimo triennio riprenderà i punti salienti del piano appena concluso allargandola a poche nuove aree tematiche. In sintesi tale attività si muoverà lungo tre direttrici:

A. Tutela della salute e informazione dei consumatori

È ormai universalmente accettato il fatto che le disposizioni messe in atto dalle autorità per garantire che non siano immessi in commercio alimenti pericolosi e per gestire in maniera appropriata i pericoli debbono in via esclusiva basarsi sui risultati dell'analisi del rischio in maniera da risultare proporzionali, adeguate ed efficaci. Tuttavia, si sta sempre più spesso constatando che i dati sperimentali raccolti fino ad oggi e relativi soprattutto all'esposizione dei consumatori ai pericoli microbiologici e chimici non presentano una qualità appropriata per una valutazione del rischio corretta. Di qui l'esigenza di promuovere nuove indagini al fine di meglio caratterizzare i pericoli, specialmente quelli emergenti, e la loro prevalenza negli alimenti ricorrendo in particolare a metodologie di campionamento e analitiche che rispondano a quei requisiti di qualità oggi considerati imprescindibili. Appare assai importante sviluppare tutta una serie di azioni sulla scia dei risultati dell'analisi del rischio tese a ripristinare/mantenere la fiducia dei consumatori. A questo proposito verranno sviluppate una serie di ricerche, nuove o connesse a programmi collaborativi finalizzati in corso, nell'ambito delle aree tematiche di seguito specificate:

- Valutazione dei pericoli microbiologici

- Valutazione dei pericoli chimici derivanti da contaminanti ambientali, da processo e da trattamento
- Metodi alternativi
- Assicurazione della qualità
- Informazione ed educazione dei consumatori

B. *Proprietà funzionale degli alimenti, in particolare di quelli tipici e degli integratori alimentari*

Si riconosce che prodotti e/o ingredienti alimentari oltre a svolgere funzioni prettamente nutrizionali presentano peculiari proprietà che concorrono a migliorare la qualità della vita o le prestazioni psicofisiche dell'individuo che li consuma regolarmente o a prevenire/ridurre il rischio di talune gravi patologie associate alla dieta. Il fatto che tali potenziali proprietà siano riconosciute a componenti presenti nella frutta, nei vegetali, nei prodotti ittici e nei derivati del latte, in altre parole a componenti base della nostra alimentazione ha fatto intravedere la possibilità di valorizzare gli alimenti propri della nostra tradizione e ha stimolato l'avvio di ricerche tese da una parte a valutare l'effetto delle tecnologie di trasformazione e conservazione sulla stabilità dei componenti biologicamente attivi dall'altro ricerche per valutarne l'effettiva efficacia. Come conseguenza dei potenziali effetti funzionali attribuiti a taluni componenti degli alimenti si è sviluppato un mercato degli integratori a concentrazione definita di tali componenti, singoli o in associazione, in rapida crescita. Tuttavia, sulla questione permangono aperti essenzialmente ancora due interrogativi uno associato alla conclusiva evidenza scientifica dell'efficacia di tali componenti complicata da tanti fattori, l'altro collegato alla sicurezza di molte di tali sostanze offerte in forma concentrata per effetto della difficoltà di stabilire per esse una chiara demarcazione tra la natura alimentare e quella nutraceutica al punto da farli collocare nella categoria dei rischi emergenti. Per questo si ritenuto di promuovere lo svolgimento di ricerche con l'intento di contribuire a raccogliere elementi di chiarezza e di sicurezza.

C. *Stili di vita e fattori nutrizionali di rischio*

La condizione di abbondanza alimentare registrata in tutti i Paesi industrializzati, compreso il nostro, negli ultimi decenni sta provocando un fenomeno davvero preoccupante, l'obesità. Infatti il sovrappeso e l'obesità sono aumentati a ritmo molto celere e attualmente essa costituisce una minaccia reale per la sanità pubblica, assumendo tutti i connotati della sfida medica ed economica. L'obesità è ormai un importante e crescente problema di salute pubblica per il nostro Paese, in particolare tra i bambini e gli adolescenti soprattutto per le sue possibili implicazioni con numerose malattie croniche e degenerative quali ipertensione, aterosclerosi, diabete, cancro, con gravi costi economici pubblici e sociali per il Paese. Ma l'obesità, anche se ha una patogenesi multifattoriale, ha comunque alla base una chiara predisposizione genetica sulla quale si combinano il consumo eccessivo di alimenti estremamente calorici e la mancanza di attività fisica con lo sviluppo della malattia. Per poter arrivare alla formulazione di interventi terapeutici efficaci è necessaria un'approfondita conoscenza dei meccanismi patogenetici e sebbene l'alimentazione rivesta un ruolo chiave nella genesi della obesità, le conoscenze sul ruolo dei fattori nutrizionali e dei meccanismi fisiologici e molecolari con i quali essi esercitano i loro effetti, sono ancora limitate e incomplete. Per assicurare un'appropriata prevenzione del rischio di talune delle malattie cronico degenerative sopra indicate (cancro), particolare enfasi è stata data dalla moderna dietologia all'opportunità di elevare i consumi di acidi grassi della serie omega 3. Tuttavia, si riconosce l'utilità di raccogliere ulteriori prove a sostegno del reale effetto positivo. È altresì noto che nei prodotti alimentari taluni ingredienti o altre sostanze, utilizzate nella produzione dei prodotti

alimentari e presenti negli stessi, possono essere all'origine di allergie o intolleranze nei consumatori, e alcune di queste allergie o intolleranze rappresentano un pericolo per la salute delle persone che ne soffrono. Oggi per assicurare un elevato livello di tutela della salute dei consumatori e garantire il loro diritto ad essere informati è fatto obbligo d'indicare in etichetta la presenza delle sostanze riconosciute e specificate in un'apposita lista negativa. Tuttavia, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche e i progressi tecnologici volti ad eliminare l'allergenicità degli ingredienti e di altre sostanze e la necessità di tutelare i consumatori nei confronti di nuovi allergeni alimentari mantengono aperto il discorso sulla opportunità di definire appropriati metodi analitici e la necessità di individuare nuove ingredienti da includere nella lista o quelli presenti nell'elenco da escludere.



CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

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

Il Centro ha la propria sede presso l'Istituto Superiore di Sanità 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 91/1999 si sostanziano: (i) nella cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai centri regionali o interregionali per i trapianti ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle Aziende Sanitarie Locali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24; (ii) nella definizione di parametri tecnici e di criteri per l'inserimento dei dati relativi alla persone in lista di attesa di trapianto allo scopo di garantire l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia e all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi; (iii) nell'individuazione di criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione di organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze e alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste d'attesa; (iv) nella definizione di linee guida rivolte ai centri regionali o interregionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale; (v) nella verifica dell'applicazione dei criteri e dei parametri così come fissati; (vi) nel procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale; (vii) nella definizione dei criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto; (viii) nell'individuazione del fabbisogno nazionale di trapianti e nello stabilire la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime; (ix) nella definizione dei parametri per la verifica della qualità e di risultato delle strutture per i trapianti; (x) nella promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore al fine di facilitare lo scambio di organi.

A queste funzioni si aggiunge la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione pubblica (art. 2 L 91/99), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il Centro Nazionale sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi *target* interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (Amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle

campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione online (sito web, *newsletter*, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (*call center*, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei professionisti che operano nel settore (rianimatori e coordinatori a vari livelli, medici di medicina generale, operatori ASL, ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

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

Il CNT in collaborazione con il CIR OCST ha aperto un ufficio operativo, denominato *Italian Gate for Europe*, che gestisce lo scambio degli organi con tutte le organizzazioni estere di trapianto. La centralizzazione in un unico punto di tutte le offerte in entrata e in uscita si propone di ottimizzare le risorse disponibili attraverso un *pool* di professionisti dedicati e di facilitare le operazioni di scambio con l'estero. Anche questa attività necessita di un monitoraggio continuo e di eventuali aggiornamenti dovuti alla crescente domanda di adesione di altre nazioni europee.

Ad Aprile 2004, per iniziativa dei Ministri della Salute dell'Unione Europea, è stata creata una organizzazione intergovernativa denominata *European Transplant Network*, che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria, tutti i paesi recentemente entrati nell'Unione Europea. L'obiettivo principale è la promozione della donazione di organi e tessuti, nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza, nei paesi membri e attuare politiche e procedure comuni nel settore, la promozione di programmi formativi e lo sviluppo di politiche per lo scambio degli organi. A giugno 2004 è stato inoltre firmato un accordo di cooperazione con l'Algeria nel settore sanitario che prevede la collaborazione del CNT alla realizzazione di un Istituto per il trapianto di rene e di una Agenzia Nazionale per i trapianti.

Piano triennale

Il Centro Nazionale Trapianti si propone di continuare e rafforzare nel prossimo triennio le attribuzioni conferitagli dalla legge nonché le collaborazioni e le relazioni istituzionali già consolidate, non chiudendosi alle nuove possibilità che lo sviluppo della rete trapiantologica potrà nel frattempo offrire.

Rappresentano aspetti della programmazione triennale del centro:

- Sorveglianza dei centri di trapianto abilitati alla sperimentazione dei trapianti in soggetti con infezione da HIV.
- *Task force* di esperti (*second Opinion*).
- Servizio di pronta disponibilità.
- Ispezioni (*Audit*) presso i centri di trapianto di cuore e di polmone del territorio nazionale.
- Banche dei tessuti.
- Ispezioni (*audit*) ai centri di coordinamento in Italia.
- Valutazione rischio tessuti.
- Controlli di qualità nei laboratori di immunogenetica.
- Controllo protocolli operativi nazionali di allocazione degli organi. (urgenze trapianti pediatrici, trapianti fegato-split, trapianti da donatore vivente).
- Avvio delle ispezioni ai centri di rianimazione del territorio nazionale.
- Sorveglianza del programma nazionale di trapianto di rene per i pazienti di difficile trapiantabilità.

- Regolamentazione delle emergenze di cuore in ambito nazionale.
- Archivio biologico nazionale per la sicurezza della rete trapiantologia.
- Progetto qualità dei trapianti effettuati.
- Certificazione nazionale dei coordinatori.
- Documento sulle procedure regionali per le autorizzazioni dei centri di trapianto di organi.
- Progetto donazione e trapianto di cellule staminali emopoietiche: raccolta ed elaborazione epidemiologica dei dati.
- Protocollo sulla gestione del programma di trapianto di intestino e multiviscerale.
- Progetto sperimentale per la raccolta e l'elaborazione di dati epidemiologici nell'ambito dei programmi di trapianto di fegato in soggetti con infezione da HIV.
- Sviluppo gestione e manutenzione SIT.
- Implementazione e gestione Registro raccolta dati follow-up Trapianti di Organo.
- Analisi, progettazione e sviluppo Sistema Informativo Tessuti e Cellule.
- Relazioni organizzative con Ministero della Salute - Direzione SIS per gestione SIT.
- Coordinamento e supporto all'attività di inserimento dati di Centri Trapianto e Centri di Riferimento.
- Registro "Cerebrolesi".
- Registro "neoplastici".
- Gestione Informatica Database Numero Verde.
- Gestione anagrafica Centri Trapianto.
- Assistenza tecnica e supporto agli utenti SIT - funzioni gestionali.
- Supporto ai centri trapianto per la valutazione degli esiti (follow-up).
- Assistenza tecnica e di supporto all'utilizzo *datawarehouse* da parte degli utenti SIT.
- Gestione e sviluppo *datawarehouse sit*.
- Reportistica relativa all'attività di donazione e trapianto.
- DPS per sicurezza (*privacy*).
- Gestione *Smart Card* SIT.
- Gestione profili utenti SIT.
- Adeguamento e manutenzione *hardware* e *software* per la messa in atto del DPS.
- Definizione e implementazione della metodologia della valutazione della "Qualità" del trapianto di midollo.

A questi si aggiungono inoltre le collaborazioni qualificabili come progetti/ricerca, e in particolare:

- Protocolli clinici per la sorveglianza dei trapianti a rischio calcolato.
- Protocollo di studio comparativo per la valutazione dei trattamenti artificiali sostitutivi nelle insufficienze epatiche.
- Progetto di Qualità del Processo di Identificazione dei Donatori di Organi (progetto QPIDO).
- Applicazione Clinica del *test* diagnostico di "paternità dei Tumori".
- Progetto "Fattori prognostici di sopravvivenza nelle pneumopatie croniche avanzate dopo il trapianto di polmone: l'utilità di un registro nazionale.
- Progetto impatto del *matching* Donatore/ricevente nei confronti dell'*outcomes* del trapianto di fegato (breve medio e lungo termine).
- Ottimizzazione del *database* e verifica dati dei riceventi di organi provenienti da donatori a rischio calcolato neoplastico.
- Progetto HIV *Organ Sharing and Trasplantation* HOST.



SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio è costituito da due Settori che svolgono la loro attività nei seguenti campi di interesse:

– *Settore Biologico*

L'attività include i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. Il settore collabora con il Ministero della Salute fornendo pareri e partecipando alle ispezioni delle officine farmaceutiche produttrici di Specialità Medicinali e di Principi Farmacologicamente Attivi (API) allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Tra i compiti istituzionali del settore sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (50l-300l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. In questo ambito si inseriscono le attività di collaborazione scientifica con gli Enti Universitari che prevedono la partecipazione del Settore Biologico a progetti finalizzati allo studio di funzione e attività delle proteine coinvolte nei meccanismi biologici.

– *Settore per la gestione della sperimentazione animale*

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

Piano triennale

– *Settore biologico*

Il triennio 2006-2008 vedrà le attività del Settore Biologico svolte nell'ambito delle competenze tecnico-scientifiche descritte e identificate nelle linee di indirizzo e nel regolamento dell'ISS. In particolare verranno effettuate:

- Attività di consulenza e collaborazione con i Dipartimenti dell'ISS, con l'AIFA e con il Ministero della Salute per quanto riguarda le attività di controllo e verifica dei dossier inviati all'ISS incluse le documentazioni di *batch-release* e di richiesta di AIC;

- Attività di partecipazione alle Commissioni Interministeriali di Valutazione stabilite in base al recepimento delle norme comunitarie di riferimento;
- Attività analitica di controllo su specialità medicinali e presidi medico chirurgici connesse con la farmacovigilanza e con le attività di *batch-release*;
- Sistema di Assicurazione della Qualità per emissione di pareri in conformità con le norme UNI CEI EN ISO/IEC17025 e in base a quanto previsto dagli accordi di MRA Canada-Europa;
- Attività ispettiva alle Officine produttrici di API e di Farmaci in collaborazione con AIFA e Ministero della Salute;
- Attività di ricerca in collaborazione con gli Enti Universitari potenziando le applicazioni condotte nell'impianto di fermentazione producendo, sia in scala di laboratorio che in scala pilota (5 litri e 50 litri), microorganismi *wild-type* e MOGM;
- Attività di formazione verrà svolta al fine di contribuire con le proprie competenze allo svolgimento dei corsi necessari alla formazione del personale dell'ISS e del SSN ex DL.vo 6/94: titolo VIII, rischio biologico.

Inoltre, come indicato anche nelle singole attività di controllo svolte dal Settore Biologico, si proseguirà in quelle attività che vengono effettuate a supporto dell'attività dei Dipartimenti dell'ISS (sterilizzazione, esecuzione LAL-*test* a scopo ricerca, uso della strumentazione di impianto, ecc.).

– *Settore per la gestione della sperimentazione animale*

Nel corso del triennio 2006-2008, il SSA oltre a proseguire la propria specifica attività, vorrebbe nell'ambito dell'attività di formazione del personale, istituire una serie di corsi modulari per permettere una progressiva specializzazione del personale che utilizza animali da laboratorio.

Inoltre si sta valutando la possibilità di creare un archivio di embrioni di ceppi murini mutati geneticamente (transgenici) mediante la tecnica della criopreservazione. Tale tecnica rappresenta una valida alternativa all'allevamento degli animali, preservandoli da perdite accidentali di animali, dalla riduzione delle capacità riproduttive delle animali, da malattie e/o contaminazioni genetiche. Tali embrioni possono essere conservati per lunghi periodi di tempo, in azoto liquido e possono essere agevolmente scongelati e utilizzati per espandere le colonie murine a secondo delle necessità scientifiche.

Tale attività si inserirebbe adeguatamente nell'attività istituzionale del Settore; tra l'altro, si pensa di ampliare il dibattito culturale relativo all'utilizzo degli animali da laboratorio, anche alla luce delle nuove proposte legislative, impiegando forze per uno studio specifico sulla bioetica.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, verrà dato ulteriore sviluppo ai programmi di ricerca già in essere e alle collaborazioni già in corso; tra l'altro si vorrebbe iniziare un'attività di ricerca con il Servizio Prevenzione e Protezione del lavoro sulle forma allergiche che possono interessare il personale che quotidianamente lavora con gli animali da laboratorio.



SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

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

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività sono prevalentemente attinenti a: rilevazione, elaborazione e ottimizzazione dei dati tecnico-scientifici e sanitari inerenti le attività istituzionali; gestione delle reti e della sicurezza; gestione della riservatezza dei dati secondo la normativa vigente; gestione della posta elettronica sia Internet sia Intranet; progettazione, sviluppo e gestione del sito web dell'Istituto e di numerosi siti tematici collegati a basi di dati tecnico-scientifiche con relativo servizio di *hosting*; realizzazione e gestione di sistemi di consultazione in tempo reale di basi e banche dati; recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografiche, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna; acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici in formato cartaceo e elettronico; coordinamento, redazione, stampa e diffusione in modalità cartacea e online delle pubblicazioni dell'Istituto; realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS; supporto alla utenza interna ed esterna in tutti i settori di attività.

Piano triennale

L'attività programmata per il prossimo triennio 2006-2008 prevede il mantenimento e l'implementazione di tutte le attività in essere alla data attuale.

Inoltre sono previste alcune nuove attività come:

- Rete ISS in ambiente *wireless*: ampliamento ed evoluzione consistente nell'adeguamento tecnologico e potenziamento della rete dati ISS con l'introduzione del *wireless* attraverso il quale gli utenti possono accedere alle risorse di rete, a Internet e alla posta elettronica ad alta velocità.
- *Smart card*: verso un'autenticazione forte: tale attività è finalizzata ad elevare in maniera sostanziale la sicurezza del sistema informativo. Il progetto consente un'implementazione della firma digitale e il supporto della cifratura, codifica dei dati critici.
- VOIP Questa tecnologia rende possibile effettuare una conversazione telefonica utilizzando il protocollo IP, anziché passare attraverso la normale linea di trasmissione telefonica. Dopo la sperimentazione con progetto pilota è possibile pensare di estendere all'intero Istituto questo tipo di tecnologia.
- Confronto tra *framework* applicativi e individuazione di quelli più idonei alle esigenze di sviluppo applicativo dell'Istituto Superiore di Sanità contemplando la possibilità di costruirne uno *ad hoc*.
- Recupero catalografico e valorizzazione del fondo libri rari della Biblioteca mediante la catalogazione informatizzata degli oltre 1000 volumi appartenenti al fondo rari e digitalizzazione di circa 5000 immagini dei frontespizi e delle pagine più significative dei

volumi e successiva realizzazione di un DVD e di un prezioso volume a stampa con tiratura di 1000 copie.

- Realizzazione di una rete per l'accesso condiviso alle risorse elettroniche (periodici, basi dati, *e-books*) tra un insieme di 50 partner. La biblioteca dell'Istituto dovrebbe divenire il fulcro dell'intero sistema, mentre all'Istituto stesso sarebbero attribuite le funzioni di centro amministrativo di riferimento e gestione delle risorse.
- Bioetica: Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato. Oltre al mantenimento del sito (www.sibil.iss.it) e all'aggiornamento della banca dati di bioetica (www.bioetica.iss.it), la prima in Italia e, a tutt'oggi, l'unica nel suo genere poiché considera tutta la letteratura scientifica italiana, pubblicata nel campo, a partire dal 1995, il progetto si pone come obiettivo l'inserimento, del progetto stesso, all'interno di un sistema informativo europeo nella bioetica.
- Osservatorio nazionale delle risorse internet selezionate in biomedicina e sanità pubblica. L'obiettivo di questo progetto è quello di realizzare un censimento e una selezione delle risorse italiane, presenti in Internet, che si occupano di temi legati alla biomedicina e alla sanità pubblica per fornire informazioni di interesse sanitario qualitativamente valide.
- Portale delle Linee Guida italiane in medicina. L'obiettivo è quello di realizzare un censimento delle Linee Guida italiane relative alla medicina disponibili in Internet e una selezione delle stesse tramite una ben definita griglia di valutazione.
- Traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*). La *National Library of Medicine*, di Bethesda (USA), cura la produzione e l'aggiornamento dei MeSH: il vocabolario medico più conosciuto a livello internazionale. La traduzione italiana dei MeSH è stata ultimata nell'ottobre 2004 nella sua versione elettronica ed è consultabile sul sito dell'ISS (www.iss.it/sitp/mesh). L'attività di aggiornamento dei MeSH, che prevede oltre 1000 nuovi termini l'anno, e l'attività di revisione sistematica della traduzione, degli oltre 23.000 descrittori che lo compongono, richiedono risorse *ad hoc*.

Il Servizio, inoltre, è impegnato nella promozione e diffusione delle attività svolte dall'ISS, e si propone di sviluppare servizi innovativi a supporto della comunità scientifica, in particolare:

- il cambiamento di editore degli *Annali* migliorerà la diffusione della rivista,
- lo sviluppo del servizio di *e-alert* consentirà a chiunque sia interessato di avere accesso gratuito online alle pubblicazioni ISS, s
- la valorizzazione dei documenti di interesse storico tramite progetti di digitalizzazione di testi e immagini, e recupero della memoria orale.
- un archivio digitale istituzionale delle pubblicazioni scientifiche, ampliando le funzionalità dell'attuale base di dati bibliografica, nell'ambito di una rete nazionale degli enti di ricerca in Italia con l'obiettivo è di promuovere nuovi modelli di comunicazione scientifica, più rapida, economica ed efficace.

Il Settore fornirà competenze editoriali e supporti conoscitivi circa le opportunità e i vantaggi di pubblicare in riviste *open access* e sulle politiche relative al copyright dettate dai singoli editori. Sarà avviato un processo di semplificazione delle procedure volte alla produzione della bibliografia ISS tramite una progressiva attuazione di politiche di autoarchiviazione dei lavori scientifici attraverso programmi e servizi di *help-desk* a favore degli autori. Sarà ulteriormente perfezionato il sito web dell'ISS in conformità alla normativa vigente in tema di accessibilità e usabilità dei siti pubblici.



UFFICIO PER LE RELAZIONI ESTERNE

L'attività dell'Ufficio per le Relazione Esterne (URE), la cui denominazione (ex Segreteria per le Attività Culturali, SAC) e la cui collocazione formale (in *staff* al Presidente) sono state cambiate, secondo la nuova organizzazione dell'ente, si è sviluppata per l'anno 2005 sulle seguenti aree: formazione istituzionale, attività convegnistica e relazioni internazionali. In particolare l'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale del Servizio Sanitario Nazionale e di altri enti e organi di tutela e promozione della salute. Le attività formative rispondono agli obiettivi nazionali del progetto ECM (Educazione Continua in Medicina) promosso dal Ministero della Salute. I corsi sono organizzati anche in collaborazione con strutture del SSN, 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. Su tutti i settori di intervento sono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni tecnico-scientifiche.

Piano triennale

L'attività dell'ufficio verterà sulla razionalizzazione e riorganizzazione dei progetti e delle iniziative impostate in base a criteri di funzionalità ed economicità.

In particolare, dato l'incremento dei finanziamenti relativi ai singoli progetti gestiti dall'ufficio, che rappresenta, all'interno dell'ISS, l'elemento di maggiore attrazione per committenza esterna variamente orientata (principalmente su azioni di assistenza tecnica internazionale e di realizzazione di progetti formativi di particolare rilievo istituzionale) si imposterà una revisione formale del mandato e dell'organizzazione amministrativa e gestionale dell'ufficio stesso.

In questo senso, acquistano particolare interesse la creazione della scuola di sanità pubblica virtuale, più oltre descritta, e l'attivazione di una sezione specifica dedicata alla progettazione e gestione di progetti internazionali, in collegamento a rete sia con le strutture interne dell'ISS che con quelle del SSN, attraverso un rapporto privilegiato con le amministrazioni decentrate e con gli enti della ricerca e della formazione istituzionale (IRCCS e università), in piena coerenza con il mandato dell'ufficio, rappresentato dai regolamenti e dalle norme che regolano l'ISS.

Le quattro fondamentali direttrici di sviluppo che si prefigurano sono, pertanto, le seguenti:

- 1) *Formazione: creazione della scuola di sanità pubblica virtuale, all'interno della quale troveranno piena realizzazione le seguenti azioni prioritarie*
 - Progettazione e realizzazione diretta: con la piena applicazione e aggiornamento del sistema tariffario, verrà impostato un progetto di ottimizzazione delle risorse con possibile parziale *outsourcing* di funzioni non strategiche. L'URE applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale ECM. La formazione a distanza diventerà l'elemento prioritario e fondamentale

caratterizzante l'attività specifica dell'URE. A tale scopo, verrà potenziata e pienamente sviluppata la nuova piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno attivate le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei *curricula* formativi dell'ISS. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero della Salute in tema di bioterrorismo, comunicazione interpersonale, diabetologia.

- Supporto e assistenza ad altri centri di responsabilità interni: verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS.

2) *Attività convegnistica e attività di servizio*

Il sistema di monitoraggio della qualità, secondo le procedure ISO utilizzate per la certificazione degli eventi formativi, verrà applicato, inizialmente in via sperimentale, anche alle manifestazioni convegnistiche, per cui verranno elaborati i relativi documenti di sistema di gestione di qualità (manuale, procedure, modulistica). Dal punto di vista strutturale, verrà mantenuta e aggiornata la dotazione delle zone di Via Giano della Bella. Saranno, infine, impostati i piani di recupero dell'Aula Bovet e di una zona espositiva museale comune. Quest'ultima, in particolare, verrà totalmente reimpostata anche relativamente ad ipotesi di conservazione e recupero del passato, adottando tecnologie digitali anche per la presentazione al pubblico esterno, attraverso l'integrazione con i dispositivi della scuola di sanità pubblica virtuale, avvalendosi della collaborazione della *National Library of Medicine* statunitense.

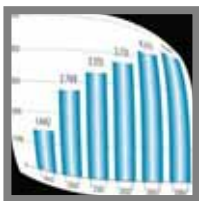
3) *Attività internazionali*

Continuerà e verrà potenziato l'intervento dell'ISS nelle aree di maggiore interesse politico, tecnico e scientifico per l'Italia: bacino del Mediterraneo e Medio Oriente, area balcanica, Cina popolare, Africa subsahariana. Verrà verificata la possibilità di creazione in ISS di un sito *mirror* della *National Library of Medicine* americana, avendo acquisito la licenza d'uso dello *Human Visible Body Project*. Si attuerà il laboratorio congiunto per lo studio delle emergenze complesse con l'Università di Harvard e, infine, verranno attivati corsi *master* di assistenza allo sviluppo delle capacità manageriali in Paesi partner (Cina, Sud Sudan, India, Bosnia, Sudafrica) in collaborazione con la McGill canadese. Sarà dedicata particolare attenzione allo sviluppo delle attività collegate al progetto di cooperazione con il Sudafrica, che comprende anche lo sviluppo delle competenze e delle risorse locali per permettere la conduzione di trial clinici in parallelo con quanto i dipartimenti e i centri dell'ISS svolgeranno sul territorio nazionale.

4) *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

Verranno realizzati i progetti di ricerca corrente e di ricerca finalizzata affidati all'Ufficio; verranno implementati i progetti di ricerca e intervento attivati con finanziamenti MAE, UE, WHO e Ministero della Salute, come descritto nella sezione specifica. Verranno particolarmente sviluppati progetti di trasferimento tecnologico relativi alla telematica applicata alla medicina e alla sanità pubblica, sia sul versante nazionale, con progetti dedicati al collegamento con il domicilio di pazienti affetti da patologie prevalenti, con località isolate, con la medicina del territorio.

Si continuerà il processo di sperimentazione e successiva applicazione di nuove forme associative con partner pubblici e privati.



RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DELL'ISS NEL TRIENNIO 2003-2005

Le Figure 6-13 rappresentano in sintesi le attività dell'ISS nel triennio 2003-2005.

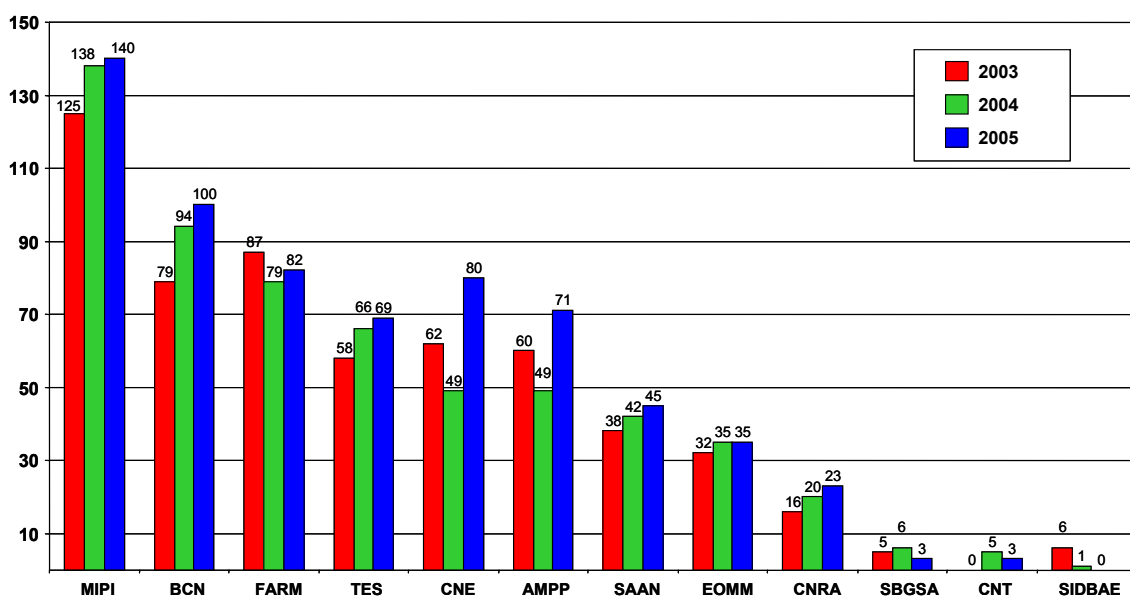


Figura 6. Pubblicazioni indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

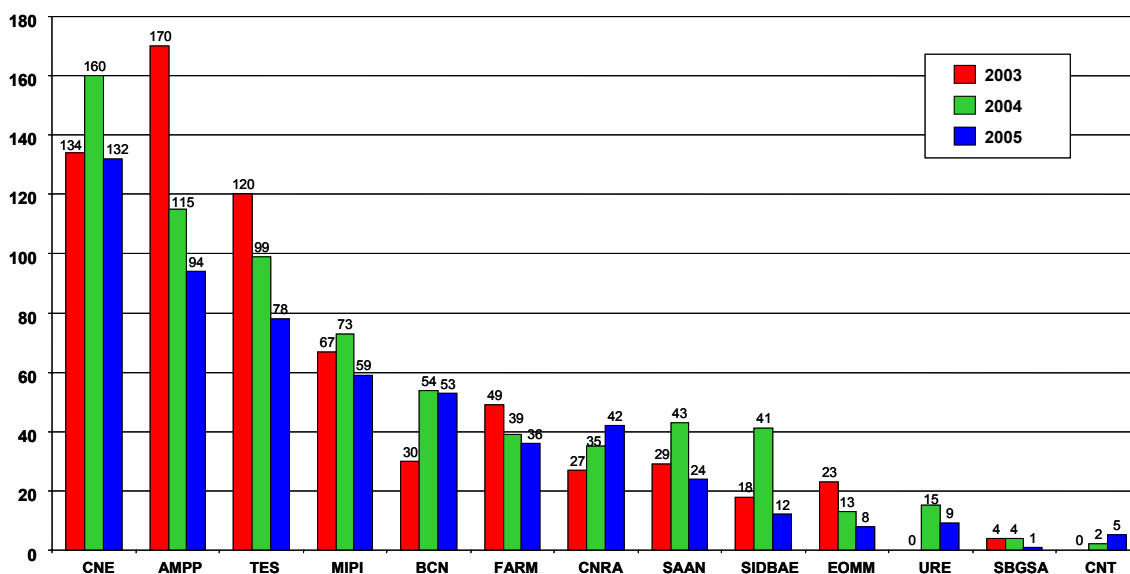


Figura 7. Pubblicazioni non indicizzate divise per Dipartimenti, Centri e Servizi

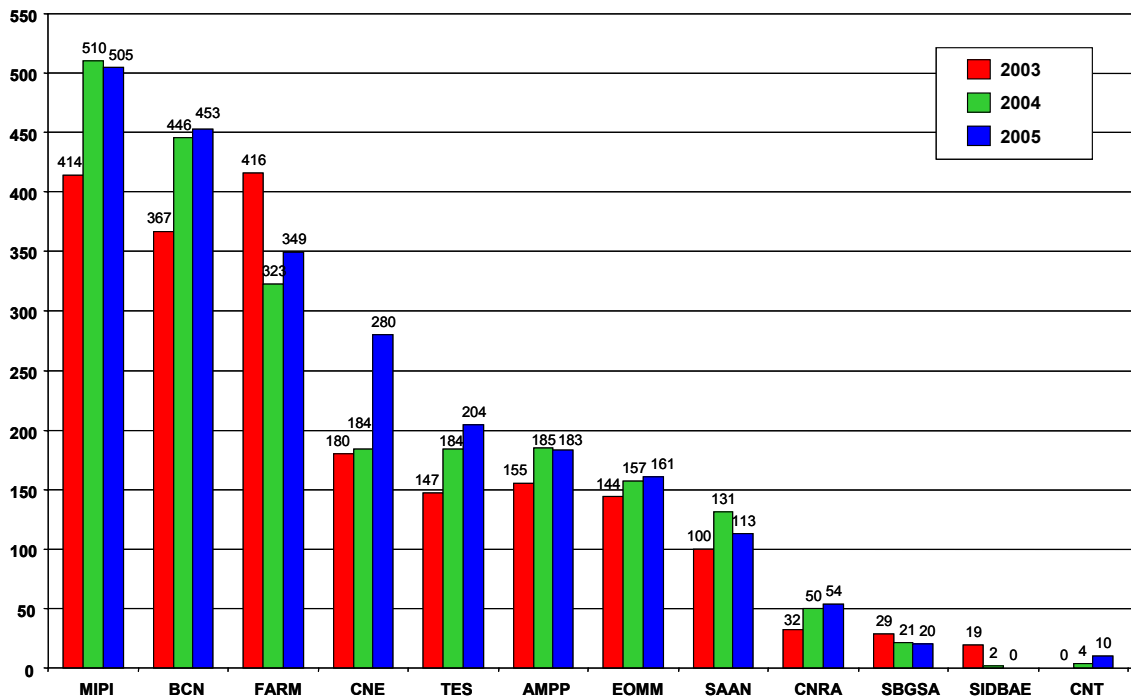


Figura 8. Impact factor diviso per Dipartimenti, Centri e Servizi

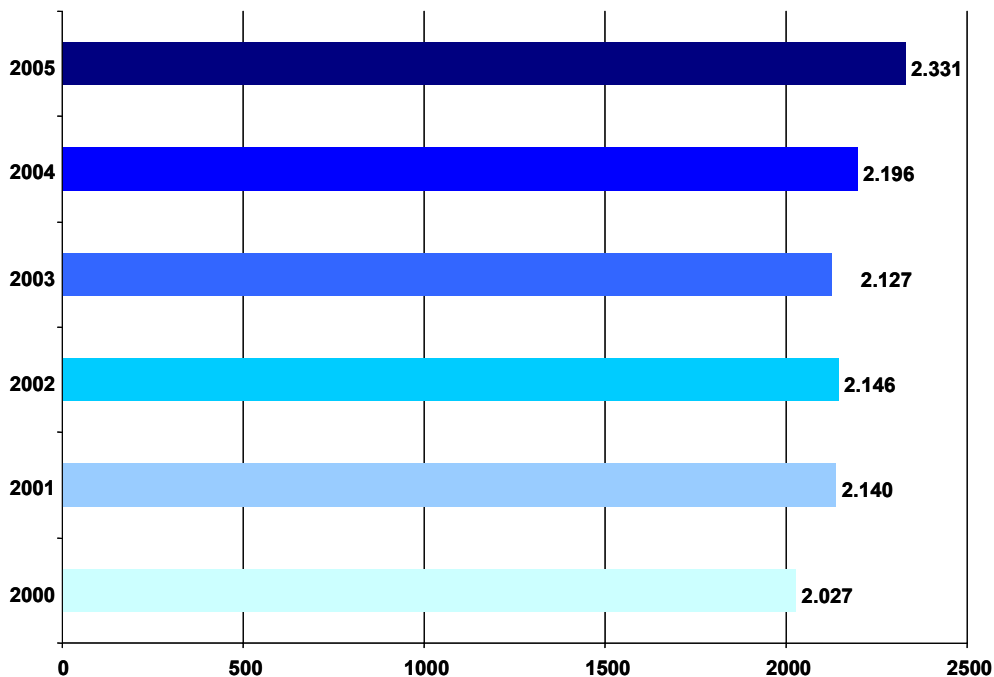


Figura 9. Impact factor totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2005

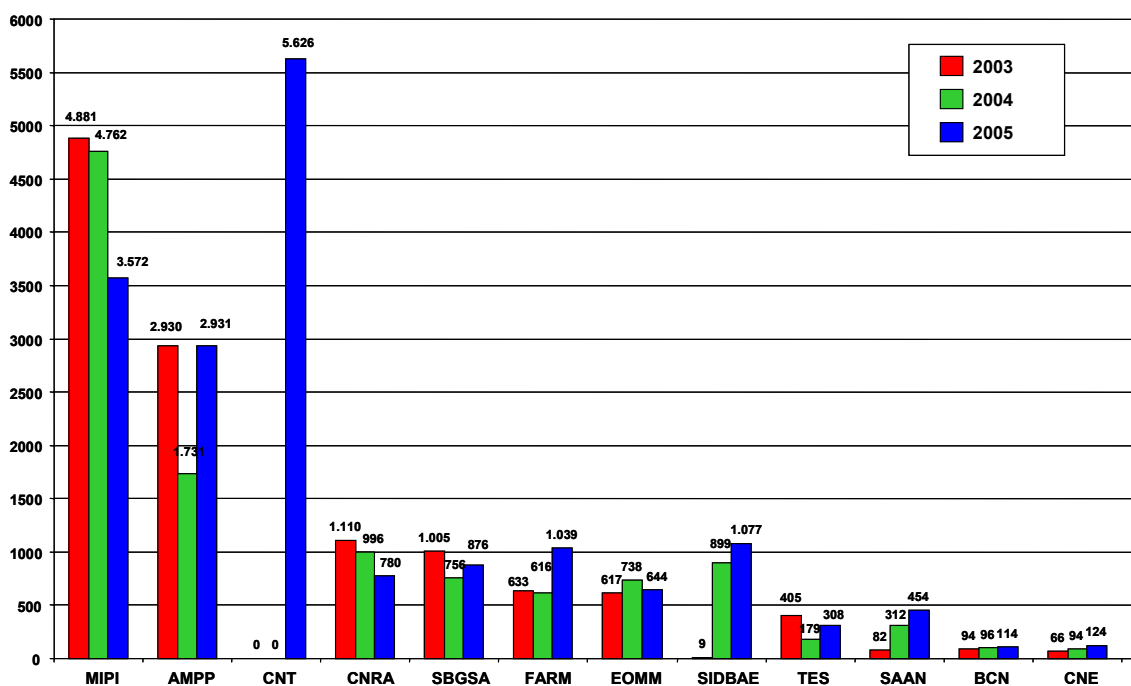


Figura 10. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

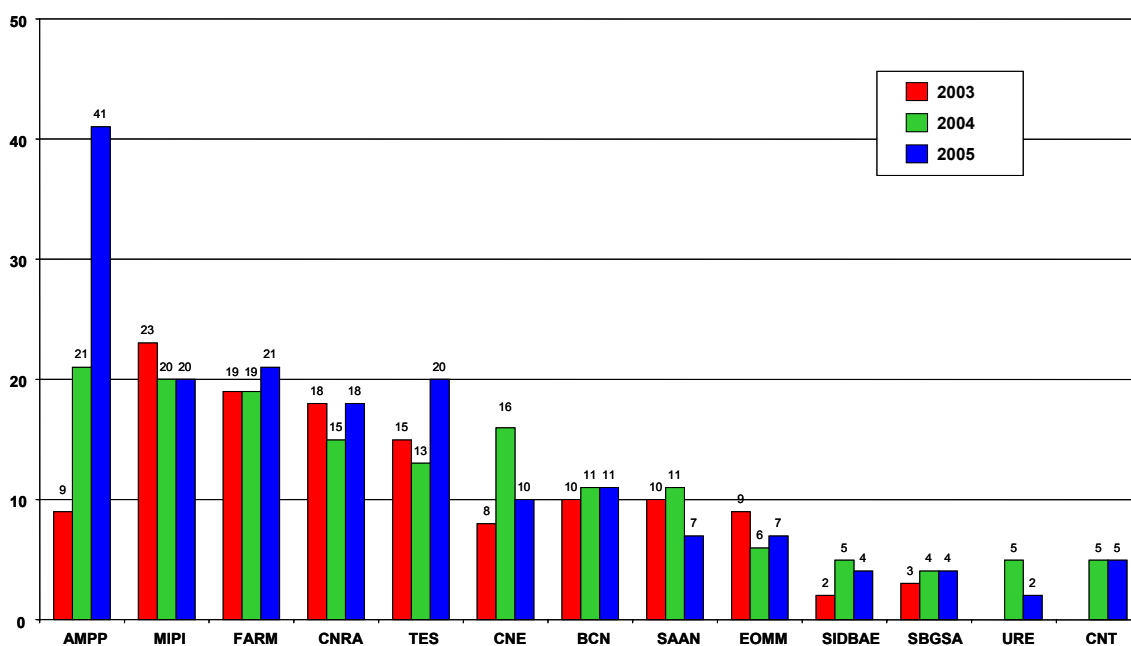


Figura 11. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

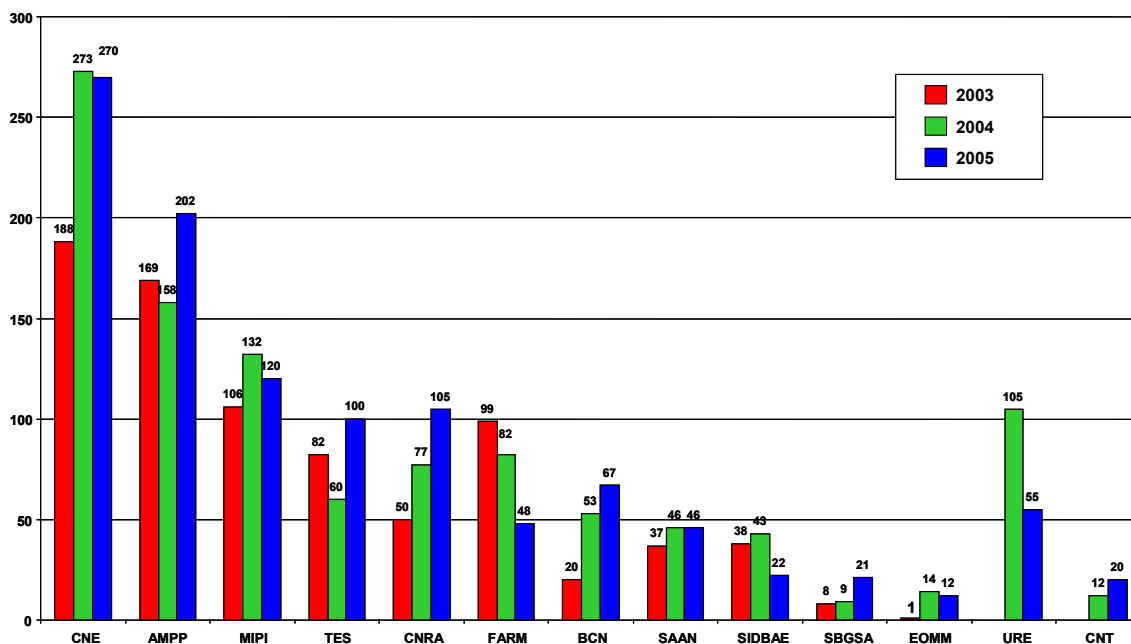


Figura 12. Corsi cui hanno partecipato ricercatori dell'ISS in qualità di docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

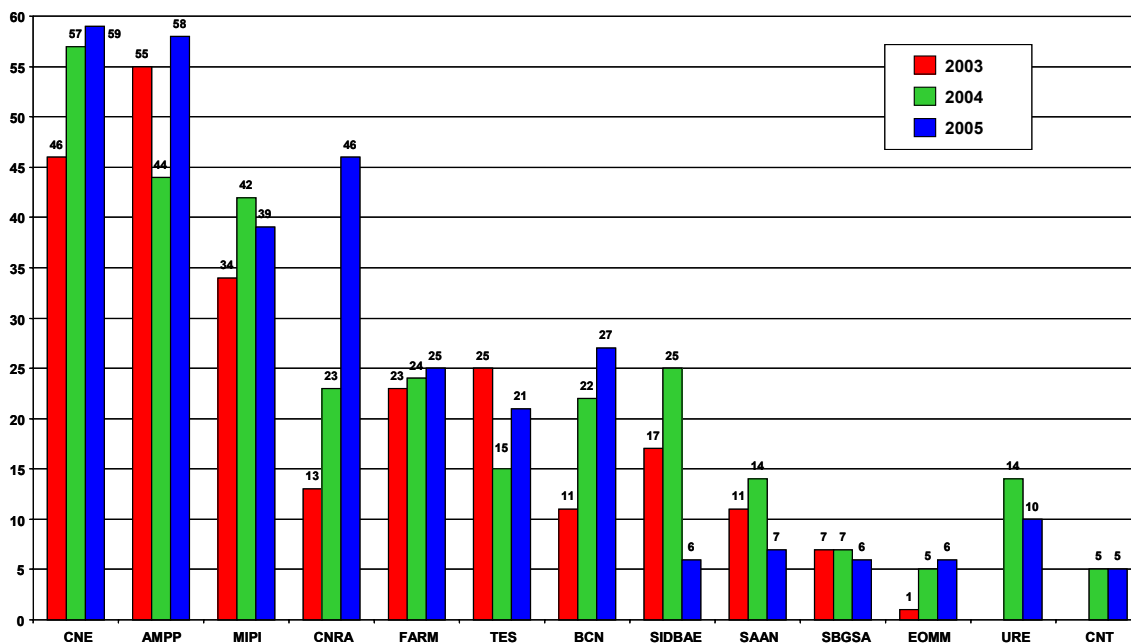
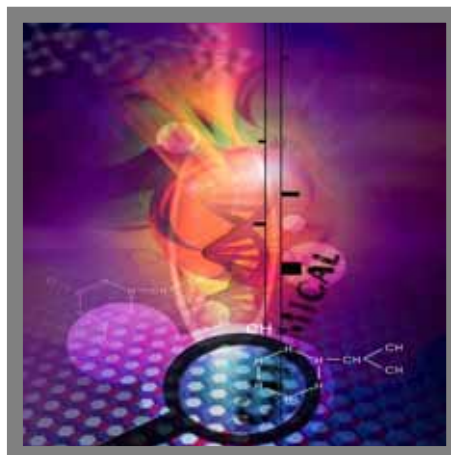


Figura 13. Ricercatori dell'ISS come docenti divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

Progetti speciali



Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo (Sirchia-Thompson) 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 (NIH) e l'Istituto Superiore di Sanità (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.

Successivamente (28 luglio 2003) è stata siglata una lettera di intenti tra NIH e ISS che ha dato luogo allo sviluppo di attività più oltre descritte (p. 98).

Malattie rare

Nell'ambito delle attività Italia – USA sulle Malattie Rare, numerose istituzioni italiane quali l'Istituto Superiore di Sanità, i principali IRCCS e altre istituzioni notoriamente coinvolte in questo settore hanno presentato progetti di ricerca (in totale 74) inerenti specifiche malattie rare proprie sia dell'infanzia che dell'adulto.

Tutti i progetti sono stati inviati a un Gruppo di *Referee* (esperti nazionali) e dopo valutazione scientifica sono stati finanziati 51 progetti.

In particolare, i progetti riguardano

- la messa a punto di strategie di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti rari (anencefalia, spina bifida, ecc.) mediante somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale;

- l’eziopatogenesi e quindi lo studio delle basi molecolari di varie malattie rare quali ad esempio le sindromi di Axenfeld-Rieger, Cornelia de Lange, DiGeorge, Noonan, la malattia di Marfan, il morbo di Whipple, le amiloidosi sistemiche primarie, tumori rari;
- lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche (es. la porfiria variegata e la protoporfiaria eritropoietica, distrofia facio-scapolo-omerale, tumori rari). In questo ambito, particolare attenzione è stata riservata alle patologie rare caratterizzate da segni e sintomi a tutt’oggi senza una esatta definizione diagnostica. Dati recenti di letteratura rilevano che a questo gruppo afferiscono circa il 30-35% di tutte le malattie rare; pertanto, esso costituisce non solo un’importante sfida per la ricerca scientifica di base ma anche per la sanità pubblica: infatti, diagnosticare con esattezza una malattia pone le basi per effettuare la corretta terapia (laddove disponibile) e migliore qualità di vita per la persona affetta.
- lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (es. terapia nell’emoglobinuria parossistica notturna, ceroidolipofuscinosi, malattia di Niemann-Pick, sindrome di Waldenstrom, malattia di Pompe, malattie da deficit di sulfatasi, malattia di Fabry, distrofia muscolare di Duchenne);
- il miglioramento della gestione clinica del paziente affetto da malattia rara (es. sviluppo di linee guide diagnostico-clinico-terapeutiche per specifiche malattie rare, sviluppo di modelli per realizzare un approccio sanitario integrato).

Piano triennale

I progetti approvati dai *Referee* e finanziati verranno sviluppati a livello sperimentale, i risultati saranno discussi nell’ambito di Riunioni e Convegni, nazionali e internazionali.

Nell’ambito della collaborazione scientifica con gli Stati Uniti, l’Istituto Superiore di Sanità ha una proficua collaborazione scientifica con l’*Office for Rare Diseases* (NIH) diretto dal Prof. S. Groft.

Le attività svolte in collaborazione fra le due Istituzioni riguardano principalmente:

- Malattie rare attualmente senza esatta definizione diagnostica
L’*Office of Rare Disease*, il *Clinical Director* e il *National Human Genome Research Institute (the Mark O. Hatfield Clinical Research Center Hospital)*-NIH hanno già iniziato un programma di attività su questo argomento; l’ISS partecipa attivamente a queste attività, mediante progetti di ricerca congiunti, scambio di ricercatori, scambio di cartelle cliniche (nel rispetto della legge sulla *privacy*), organizzazione di *meeting*, congressi e corsi congiunti.
- La costruzione all’ISS del database per dei trial clinici nelle malattie rare, sulla esperienza di quanto già realizzato negli USA dall’*Office for Rare Diseases* (NIH), FDA e CDC in collaborazione con la *National Library of Medicine*.

Oncologia

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*
Lo studio dell’insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni (“proteomica”) ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L’analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso l’NIH e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell’ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada

all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie e da soggetti sani.

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

I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e della efficienza traslazionale di specifici RNA messaggeri. I miR sono prodotti come trascritti primari (long pri-miR) processati successivamente da complessi enzimatici nucleari (Drosha) e citoplasmatici (Dicer) fino a produrre i maturi miR. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto nel campo oncologico.

– *Progetto Cellule Staminali e Terapie Cellulari Rigenerative*

La terapia cellulare rappresenta l'ultima frontiera terapeutica per la cura di patologie degenerative, ad esempio di quelle causate da una riduzione del numero di cardiomiociti a seguito di infarto del miocardio, o da un alterato funzionamento degli stessi, come nel caso delle cardiomiopatie primarie. Queste malattie possono essere curate con la sostituzione delle cellule mancanti o alterate con altre ottenute da donatori sani istocompatibili o dallo stesso paziente. La terapia cellulare è quindi basata sul trapianto di cellule differenziate o in grado di differenziare in tipi e sottotipi diversi all'interno di specifici tessuti o organi bersaglio, contribuendo così a rigenerare la struttura degenerata. Negli ultimi anni, la terapia cellulare è stata oggetto di un enorme interesse, a seguito della possibilità di indurre in vitro la proliferazione e il differenziamento di cellule staminali embrionali-fetali, perinatali e di adulto. L'uso di queste cellule potrà consentire l'allestimento di cloni di cellule utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti, la messa a punto di tecniche diagnostiche preventive per alcune malattie ereditarie, oltre che contribuire allo sviluppo di farmaci, di vaccini e di molecole di interesse terapeutico.

Piano triennale

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*

Nel corso del triennio 2006-2008 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento.

Verranno inoltre curate le spedizioni di campioni in USA dove verranno analizzate nel centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda. Presso tale centro verranno continuate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un *pattern* di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani.

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

Gli obiettivi specifici di questo programma di ricerca sono: i) la caratterizzazione del *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisenso nelle cellule normali e nelle neoplasie; ii) la definizione del loro ruolo nella trasformazione e nella progressione neoplastica. Il programma è basato su una solida ed efficace collaborazione tra gruppi di ricerca negli USA (laboratori TJU e NCI) e in Italia (ISS, laboratori afferenti al *network* di IRCCS oncologici definito come “Alleanza contro il Cancro”).

Il programma si articolerà in cinque sezioni (la prima è preliminare alle successive; la seconda e terza saranno parallele e preliminari alla quarta e quinta):

- Sezione 1. Scambio delle informazioni tra ricercatori USA e italiani sui database disponibili di miRNA e RNA antisenso.
- Sezione 2. Analisi dei *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisenso in cellule tumorali e normali.
- Sezione 3. Analisi dei *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisenso in cellule staminali normali e neoplastiche.
- Sezione 4. Validazione biologica e clinica dei miRNA e RNA antisenso.
- Sezione 5. Sviluppo di nuovi farmaci anti-tumorali.

– *Progetto Cellule Staminali e Terapie Cellulari Rigenerative*

La terapia cellulare rappresenta l'ultima frontiera terapeutica per la cura di patologie degenerative, ad esempio di quelle causate da una riduzione del numero di cardiomiociti a seguito di infarto del miocardio, o da un alterato funzionamento degli stessi, come nel caso delle cardiomiopatie primarie. Queste malattie possono essere curate con la sostituzione delle cellule mancanti o alterate con altre ottenute da donatori sani istocompatibili o dallo stesso paziente. La terapia cellulare è quindi basata sul trapianto di cellule differenziate o in grado di differenziare in tipi e sottotipi diversi all'interno di specifici tessuti o organi bersaglio, contribuendo così a rigenerare la struttura degenerata. Negli ultimi anni, la terapia cellulare è stata oggetto di un enorme interesse, a seguito della possibilità di indurre *in vitro* la proliferazione e il differenziamento di cellule staminali embrionali-fetali, perinatali e di adulto. L'uso di queste cellule potrà consentire l'allestimento di cloni di cellule utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti, la messa a punto di tecniche diagnostiche preventive per alcune malattie ereditarie, oltre che contribuire allo sviluppo di farmaci, di vaccini e di molecole di interesse terapeutico.

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

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

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

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

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

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

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

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

- test diagnostici sicuri e affidabili sul campo ed in laboratorio;
- farmaci innovativi;
- la preparazione laboratoristica ad un eventuale attacco.

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l’individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput screening* di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici

Piano triennale

Elementi fondamentali e obiettivi primari del piano triennale sono :

- un sicuro, validato, rapido sistema molecolare di diagnosi dell’infezione da *Bacillus anthracis*, i cui elementi caratterizzanti sono l’impiego anche in condizioni di campo nonché la trasferibilità a laboratori di 1°/2° livello
- un database di biotipizzazione molecolare del bacillo esteso a tutti i ceppi isolati in Italia
- una comprensione più raffinata della patogenesi dell’antrace, con particolare riguardo all’antrace respiratorio
- la messa a punto di approcci immunopreventivi e immunoterapeutici, con particolare riguardo all’uso di anticorpi e derivati peptidici neutralizzanti le tossine di *B.anthraxis*
- il trasferimento delle principali metodologie alla comunità scientifica nazionale e internazionale per una efficace preparazione ad un possibile attacco con *B.anthraxis*.

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

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

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomediata, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati:

National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genome Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.

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

Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation 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 dell'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 sta concludendo 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 a una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

L'accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: 1) produzione di antigeni e di sistemi di *delivery*; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di Fase I; 6) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. In particolare, nel biennio 2003-2005 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -1 (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 ed il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina $\Delta V2$ Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e $\Delta V2$ -Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

È attualmente in corso un protocollo di vaccinazione con Tat ed Env nella scimmia in cui viene valutata la combinazione di una fase di immunizzazione sistemica con Tat/Env a una successiva fase di *boosting* mucosale.

Piano triennale

Nel prossimo triennio verranno condotti studi preclinici tossicologici su piccoli animali e di validazione in primati non umani (scimmie *cynomolgus*) con lo scopo di valutare l'innocuità, l'immunogenicità e l'efficacia di varie formulazioni vaccinali basate sulla combinazione di Tat e Env di HIV-1 somministrati per via sistemica insieme ad adiuvanti sistemici e mucosali (quali Alum o MF59), o per via mucosale insieme ad adiuvanti mucosali (LT-K63). A questo riguardo sarà necessario sviluppare e standardizzare metodiche atte a misurare parametri di immunità naturale e acquisita sia a livello sistemico che mucosale. In particolare verrà valutata l'attività di adjuvanza di Tat su cellule monocitarie, dendritiche, endoteliali, NK, B, e T. I meccanismi dell'adjuvanza Tat-dipendente verranno valutati a livello di immunità adattativa e nell'impatto sulla risposta umorale (tipologia delle classi e sottoclassi di Ig indotte, fine specificità epitopica, attività neutralizzante, ADCC, aumento della sopravvivenza e quindi della memoria di linfociti B antigene specifici) e cellulare (fenotipo T *helper* indotto, induzione di cellule T regolatorie, induzione e mantenimento della memoria di cellule citotossiche, modificazioni della quantità e qualità del repertorio epitopico ristretto dagli antigeni di istocompatibilità di classe I) in risposta a Tat ed Env.

Verrà inoltre effettuata la caratterizzazione di ceppi virali atti a valutare l'efficacia dei vaccini nel modello della scimmia. Lo scopo di questa sperimentazione è l'identificazione di

risposte innate e/o adattative che correlino con un buon controllo dell'infezione, al fine di poterle riprodurre in corso di vaccinazione e dopo *challenge*.

Queste attività forniranno al Centro Nazionale AIDS le metodologie e le informazioni per il disegno, la preparazione e la conduzione di futuri trial clinici preventivi e terapeutici di Fase I basati sull'immunizzazione con Tat e Env in combinazione.

AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)

Vaccini basati su prodotti di geni strutturali (Env/Gag/Pol), da soli o in combinazione, non sono stati capaci di prevenire l'infezione con SIV/HIV nel modello preclinico, mentre vaccini basati sui geni regolatori (Tat/Rev/Nef) sono stati capaci di contenere la replicazione virale e di bloccare la progressione clinica dell'infezione. Un vaccino basato sulla combinazione sia di geni strutturali che regolatori, potrebbe avere un'efficacia superiore poiché indurrebbe risposte immuni contro antigeni virali sia precoci che tardivi. La missione del progetto AVIP è quella di sviluppare nuovi vaccini preventivi e terapeutici da utilizzare in trials clinici di Fase I in Europa nell'arco dei cinque anni di durata del progetto. A questo scopo sono stati selezionati quattro candidati vaccinali sulla base di due presupposti: a) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol) e b) lo stadio di avanzamento dei singoli candidati vaccinali con l'inclusione di studi di efficacia in modelli preclinici. Il razionale e l'obiettivo di questi vaccini è l'induzione di risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, assicurino il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV a individui sani. Questa strategia sarà utilizzata sia in approcci preventivi che terapeutici che prevedono la combinazione di geni e prodotti genici sia regolatori che strutturali. A questo proposito, i partecipanti a questo Consorzio hanno introdotto modificazioni nel gene Env di HIV (delezione nella regione V2 di Env) che permettono l'esposizione di epitopi immunogenici che sono conservati tra i diversi sottotipi virali. Questo dovrebbe impedire la selezione o la comparsa di mutanti virali non più controllabili dal sistema immune.

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

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

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

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

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

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

L'efficacia dei diversi antigeni che compongono i candidati vaccinali di AVIP, è stata dimostrata in modelli preclinici. Inoltre, per alcuni di questi antigeni (HIV Tat clade B, MVA-HIV Nef clade B, Multi-HIV antigeni/epitopi clade B, HIV multigene clade B) trial clinici sono stati già completati, o sono in corso (HIV deltaV2 Env clade B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene clade A,B,C), mentre per altri (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env) i trial clinici inizieranno a partire dal 2006.

L'analisi comparativa dei trial preclinici e clinici di Fase I di questi candidati vaccinali permetterà la selezione di candidati vaccinali da valutare in trial clinici di Fase II/III nell'ambito di una *partnership* tra Europa e paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti:

- 1) Studi preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in trial clinici di Fase I.
- 2) Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione del uso sull'uomo.
- 3) Esecuzione di trial clinici preventivi di Fase I e follow-up.
- 4) Esecuzione di trial clinici terapeutici di Fase I e follow-up.
- 5) Studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri trial clinici di Fase II/III da condurre nei paesi in via di sviluppo.
- 6) Utilizzo di "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)" come banca centralizzata che, attraverso la distribuzione di reagenti standardizzati, supporta tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP.

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

Il progetto AVIP è coordinato dal Centro Nazionale AIDS, e finanziato dalla Comunità Europea (FP6).

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

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

Piano triennale

Sulla base dei risultati dei trial preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia), i candidati vaccinali saranno testati in trial clinici di Fase I. La selezione è stata fatta principalmente sulla base dell'immunogenicità del candidato vaccinale. I dati di efficacia saranno valutati in modelli murini recentemente sviluppati e nella scimmia. Tali studi verranno condotti parallelamente a trial clinici nell'uomo e rappresenteranno un'ulteriore base di selezione di potenziali candidati vaccinali per le fasi cliniche avanzate (II/III). La decisione di procedere a trial clinici di Fase II/III sarà fatta dopo il completamento dei trials di Fase I. In generale, i candidati vaccinali capaci di indurre risposte immuni in una percentuale > 50% dei volontari arruolati nei trial saranno considerati eleggibili per trial clinici di fase avanzata.

Perciò, gli obiettivi dell'AVIP per i prossimi tre anni sono:

- 1) completare gli studi preclinici finalizzati alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali, procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e, quindi, completare tutti gli *step* necessari per l'approvazione del candidato vaccinale per l'uso nell'uomo, preparare protocolli per i trial nell'uomo.
- 2) continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità dei candidati selezionati di indurre risposte immuni (umorali e cellulari) capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di condurre trials clinici di Fase II/II nei paesi in via di sviluppo.
- 3) continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei paesi in via di sviluppo tramite la "AVIP International School".
- 4) continuare la partecipazione di "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)", provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle S.O.P. per la standardizzazione della conduzione dei trial e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari paesi coinvolti.

Nel prossimo triennio verranno condotti i quattro trial clinici di Fase I utilizzando le seguenti formulazioni di proteine o geni di HIV, nei siti clinici indicati:

- 1) Tat ± deltaV2Env (sottotipo B) - Ospedale San Gallicano, Roma.
- 2) Nef ± deltaV2Env (sottotipo B) - Università Ludwig-Maximilians, Monaco, Germania
- 3) Multi-antigeni/-epitopi T (sottotipi A,B,C,FGH) - Università di Tampere, Finlandia
- 4) Vaccino basato su una combinazione multigenica nef, rev, tat, gag, rt, env (clade A, B, C) – Karolinska Institute, Stoccolma, Svezia e Imperial College, Londra, Regno Unito.

Per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazioni cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, saranno armonizzati secondo comuni pratiche di GCP/cGLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono: a) definizione di SOPs; b) trasferimento di tecnologie, c) training e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.

Si prevede il completamento del Programma AVIP nel seguente triennio e la selezione dei candidati vaccinali per fasi cliniche avanzate nei Paesi in via di sviluppo.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

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

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali, è accessibile solo ai Centri Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizione chimica,

all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

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

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

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DLvo 626/94. Il database, in corso di lavorazione, realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer*, l'*Annual Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

Le sostanze chimiche o le miscele di più sostanze (preparati) devono essere classificate ed etichettate in base alla valutazione del pericolo connesso al loro uso secondo quanto stabilito dall'UE e recepito dalla normativa italiana in continuo aggiornamento. Il risultato è l'etichetta che deve essere apposta sui contenitori e le schede informative di sicurezza che devono essere fornite agli operatori specializzati.

Piano triennale

Per il triennio 2006-2008 è prevista l'implementazione della Banca Dati Cancerogeni, con l'aggiunta di nuovi campi relativi alle sostanze chimiche classificate come cancerogene dai vari organismi internazionali, a partire dall'Unione Europea. Per quanto riguarda la Banca Dati che contiene l'elenco delle sostanze classificate come pericolose ai sensi della direttiva 67/548/CEE nonché l'anagrafica delle sostanze contenute nell'Inventario Europeo EINECS, è prevista una revisione della veste grafica, nonché l'aggiornamento delle classificazioni di pericolo in linea con gli ultimi Adeguamenti al Progresso Tecnico. Infine, per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi, è prevista l'implementazione della banca dati con l'aggiunta dei preparati detergenti, indipendentemente dalla loro classificazione o meno come pericolosi, e in linea con quanto previsto dal nuovo Regolamento n. 648/2004/CE. A tale scopo è stata già predisposta una nuova versione del programma *client* ISS Formula che tiene conto di tali modifiche.

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

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco - AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio schema). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di Collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali, meglio descritti di seguito, quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni a officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive a officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Piano triennale

Il progetto nel suo insieme continuerà con le modalità descritte nei precedenti tre anni, senza apprezzabili variazioni significative prevedibili delle attività svolte.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase I

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

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

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di Fase I in Italia. I decreti attuativi, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977), hanno definito le procedure e le documentazioni tecniche da allegare alla domanda.

Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Recentemente il DPR 21 settembre 2001 n. 439, ha introdotto una serie di misure per la semplificazione delle procedure, al fine di rendere più celere il processo globale di autorizzazione all'avvio della sperimentazione clinica di Fase I in Italia. Fra queste, si demanda al Presidente dell'ISS l'identificazione della documentazione tecnica da allegare alla domanda. Ciò al fine di adeguarla tempestivamente alle nuove acquisizioni della scienza e alle linee guida emanate dagli organismi nazionali e comunitari, dove tra l'altro partecipano anche esperti dell'ISS.

Negli ultimi cinque anni si è assistito alla riduzione del numero di domande da parte dell'industria farmaceutica (da una media di 30/anno fino alla prima metà degli anni '90 ai 3-5/anno attuali), mentre si è registrato un crescente interesse di istituzioni di ricerca pubbliche (Università, IRCCS, ecc.) con proposte terapeutiche innovative (6 nei primi 5 mesi del 2002).

Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del dossier, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni *pre-submission* con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici.

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due *workshop* internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto. Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre similari, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

Piano triennale

Già nel corso degli ultimi mesi del 2005 la Commissione ha iniziato la discussione degli aspetti che dovranno essere affrontati nei prossimi anni.

Innanzitutto, oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di Fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica (ad esempio, la sicurezza virale nella terapia cellulare autologa e la mutagenesi nelle preparazioni biologiche), la Commissione dovrà monitorare attraverso la nuova Banca dati l'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica. Nei primi mesi del 2006 è prevista tra l'altro una riunione con tutti i responsabili dei centri coinvolti in tali sperimentazioni, per una verifica dell'andamento della banca dati e una discussione di eventuali problemi incontrati dagli sperimentatori.

Inoltre, la Commissione avrà il compito di completare l'approfondimento sulle motivazioni profonde del ritardato sviluppo della sperimentazione di Fase I in Italia, e di approntare al più presto un progetto strategico condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale per il rilancio di questi studi nel nostro Paese. A tale proposito, la Commissione ha stabilito di convocare i rappresentanti delle varie parti coinvolte per discutere possibili strategie da mettere in atto. Nel corso della riunione del dicembre 2005 sono stati convocati i rappresentanti degli IRCCS, mentre nei primi mesi del 2006 saranno ascoltati i rappresentanti di Farmindustria e dell'Università. Da tali incontri dovrebbe emergere un progetto condiviso che consenta, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi, di potenziare la sperimentazione di Fase I nel nostro Paese.

La Commissione intende poi proseguire e ottimizzare tutte le iniziative fino ad ora intraprese dall'Istituto, e in particolare: 1) il sito di consultazione dell'Istituto che riporta informazioni utili su aspetti generali (procedure, modalità di presentazione delle domande, ecc.) e più strettamente tecnici sulla documentazione (linee guida di riferimento); 2) il programma di audizioni "pre-submission" per esaminare con i proponenti le strategie precliniche e i protocolli clinici; 3) Il programma di consultazione con esperti su specifici argomenti; 4) l'accesso diretto degli esperti per la valutazione di competenza al dossier immesso elettronicamente nella banca dati dell'AIFA; 5) Simposi e Tavole Rotonde su argomenti specifici; 6) pubblicazione di monografie su argomenti di particolare rilevanza (linee guida).

La Commissione ha infine identificato una serie di attività (stesura di procedure operative standard, organizzazione di tele o videoconferenze, identificazione di modalità di incentivazione degli esperti, ecc.) che dovranno essere messe in atto nei prossimi mesi al fine di consentire la riduzione dei tempi di istruttoria pur mantenendo elevato il livello scientifico del processo valutativo.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle EST (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili) non è stato ancora definita con chiarezza, è invece acclarata l'esistenza di differenti ceppi infettanti

distinguibili per caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia causata nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle EST umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di agenti delle 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 che potrebbe 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"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). 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"*, Scientific Steering Committee (Regolamento CE n.999/2001; 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 clinicopatologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

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

A causa della natura non ancora perfettamente definita 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 da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla caratterizzazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi. 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 EST naturali (passaggio primario) che siano stati caratterizzati da particolari sindromi cliniche. Questi soggetti potrebbero essere affetti da particolari ceppi ad elevato potenziale di trasmissibilità di cui cercheremo di conoscere le caratteristiche biologiche.

Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la 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 circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire

elementi indispensabili per porre le basi di 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, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età <50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione nel nostro Paese di un caso di variante della MCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

Piano triennale

Il presente progetto prevede di ottenere i dati di caratterizzazione dei ceppi di EST umane e animali circolanti in Italia attraverso le seguenti fasi di lavoro sperimentale:

- Studio clinico-epidemiologico per individuare i casi di EST umane da utilizzare per la caratterizzazione dei ceppi di EST umane; questi casi saranno considerati rappresentativi delle diverse forme di EST umane, secondo la recente classificazione molecolare dei casi di Malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica e delle forme genetiche di EST individuati in Italia (casi di V210I MCJ, Gerstmann-Sträussler-Scheinker);
- Elaborazione e standardizzazione dei protocolli dei prelievi, degli esami istologici e immunoistochimici per le EST;
- Inoculazione in roditori (ceppo di topo C57Bl) del materiale patologico proveniente da queste forme patologiche di EST umane, di alcuni casi di BSE italiani e alcuni casi di scrapie provenienti da diversi focolai presenti sul territorio nazionale
- Verifica della trasmissione primaria nei roditori mediante il monitoraggio di eventuali segni clinici, l'esame con il *Western blot* dell'emiencefalo congelato e l'esame istologico dell'emiencefalo in formalina; qualora la trasmissione avesse infatti successo, prevedibilmente tra i 10 e 24 mesi dall'inoculo, si avrà la comparsa della malattia. Si procederà al sacrificio degli animali mediante cloroformio e al prelievo del cervello. Sui campioni prelevati verranno successivamente condotte indagini biochimiche volte a dimostrare l'avvenuta trasmissione con identificazione della proteina patologica PrPsc, nonché studi istomorfologici di caratterizzazione del quadro lesivo.
- Stabilizzazione dei ceppi mediante una seconda inoculazione di parte del materiale cerebrale di animali sacrificati nel primo passaggio;
- Identificazione del profilo istolesivo nel topo in seguito a trasmissione sperimentale dell'infezione da diversi agenti di EST mediante uno studio istologico della distribuzione delle lesioni e della immunolocalizzazione della PrPres;
- Confronto dei profili ottenuti nelle trasmissioni umane e animali in questo studio anche con i profili dei ceppi già riportati in letteratura allo scopo di determinare eventuali correlazioni tra ceppi circolanti in ambito nazionali e quelli circolanti in Europa.

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 o con infezioni croniche gravi. In particolare, i progressi nel campo dell'immunologia dei tumori hanno promosso l'avvio di numerosi studi clinici di vaccinazione antitumorale o di immunoterapia del cancro. 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. L'attivazione di un progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuno, 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. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, il gruppo ha sviluppato un metodo per la rapida generazione di cellule dendritiche (DC) particolarmente attive a partire da monociti umani. Tale attività di ricerca ha condotto alla formalizzazione di accordi di cooperazione tra l'ISS e partner industriali (ad esempio l'Immuno-Designed Molecules, Parigi) coinvolti nello sviluppo di vaccini antitumorali basati sull'uso di DC e alla partecipazione a progetti europei nel settore. Il gruppo ha recentemente coordinato due studi clinici basati sull'uso di IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma, da solo o in associazione a dacarbazina, in collaborazione con centri quali l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma, l'Istituto Regina Elena-Polo Oncologico di Roma e l'Università di Roma "Tor Vergata". Il gruppo coordina due studi, nell'ambito del V Programma Quadro della EC, riguardanti la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di avere una struttura pubblica di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha gestito un finanziamento speciale dell'ISS (circa un milione di Euro) dedicato alla ristrutturazione di spazi esistenti al fine di creare idonee aree a contaminazione controllata per la preparazione di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche, procedendo anche all'acquisto della strumentazione necessaria per l'allestimento dei laboratori di produzione e di controllo qualità. Queste premesse generali e l'attività pregressa del gruppo proponente motivano l'inizio di un progetto speciale dell'ISS per l'avviamento di un'attività per la produzione di farmaci cellulari innovativi e per la promozione dell'immunoterapia clinica sperimentale. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative nel settore dell'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi, basate sui risultati di ricerche condotte in ISS stesso o da gruppi esterni, che saranno avviate in Italia in collaborazione con centri clinici. In tale ottica, l'attività consisterà anche nella preparazione di protocolli clinici e nell'attivazione e nel coordinamento dei relativi

studi clinici. Altra attività prevista sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: a) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; b) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarrays* 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 preclinica in sperimentazioni cliniche nel settore della immunoterapia. Tale attività è conseguente e consistente con iniziative intraprese a partire dal 1999 e riguardanti azioni di promozione della ricerca italiana nel settore dell'immunoterapia dei tumori e dei vaccini antitumorali, mediante organizzazione di *meeting* nazionali e internazionali dedicati a temi specifici inerenti l'immunoterapia e l'elaborazione di documenti "consensus". Nel complesso, le attività configurate nel presente progetto speciale consentiranno di trasferire i risultati della ricerca preclinica italiana sull'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi verso terapie sperimentali di particolare interesse sanitario e permetteranno un'efficace azione di promozione e coordinamento della ricerca clinica nazionale in questo settore con potenziali forti ricadute per la salute pubblica, in una visione di stretta collaborazione nel contesto europeo e internazionale.

Piano triennale

Il progetto pone obiettivi realizzabili in un arco di tempo pluriennale, che, nel loro insieme, contribuiranno alla promozione di ricerche cliniche nel settore dell'immunoterapia da parte di gruppi interni all'ISS e all'incentivazione e al coordinamento generale della ricerca clinica nazionale in questo settore.

Durante il triennio verranno ufficialmente avviate le attività per la produzione di farmaci cellulari innovativi, con la nomina del direttore tecnico, secondo quanto previsto dall'art. 4 del DL.vo n. 178 del 29/05/1991. Il processo di formazione del personale coinvolto nel processo di produzione e controlli di qualità verrà ulteriormente finalizzato nel corso del primo anno. Saranno altresì completati gli studi di elaborazione e valutazione dei risultati degli studi clinici coordinati dal gruppo ISS nel settore dell'immunoterapia, oggetto di pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali. Saranno infine preparati documenti *consensus* nell'ambito del progetto EUROCAN-PLUS per quanto riguarda i temi dei vaccini preventivi contro il cancro, i vaccini terapeutici e le bioterapie. Verrà organizzato un *workshop* del progetto EUROCAN-PLUS (23 maggio 2006) e l'"*International Meeting Immunotherapy of Cancer: Challenges and Needs*" (24-25 maggio, 2006).

Si prevede inoltre che le attività per la produzione di farmaci cellulari innovativi saranno finalizzate alla preparazione in condizioni GMP di vaccini basati su DC autologhe da pazienti oncologici, nell'ambito di progetti speciali finanziati dalla Comunità Europea e tesi a valutare la sicurezza e immunogenicità di DC generate secondo tecnologie (oggetto di brevetti) sviluppate in ISS. Si prevede anche l'attivazione e il coordinamento di altri studi di immunoterapia, finanziati da progetti europei, in pazienti con melanoma, tumore del colon e della prostata. Saranno organizzati *workshop* e *meeting* dedicati alla discussione e revisione critica dei parametri ed *end-point* immunologici alla base di studi clinici di Fase I e II nel settore dei vaccini antitumorali.

Infine, potrà essere utilizzata la produzione di farmaci cellulari innovativi non solo per l'avvio di studi coordinati da gruppi dell'ISS, ma anche come riferimento e supporto per progetti clinici di gruppi esterni all'ISS, caratterizzati da elementi di particolare coerenza e interesse sanitario. Sarà anche opportuno definire le priorità delle attività, sviluppando interazioni con partner pubblici e privati interessati alla promozione dell'immunoterapia clinica sperimentale. La partecipazione a progetti europei di ricerca e a progetti speciali (EUROCAN-

PLUS) permetterà di direzionare questo progetto nell'ottica delle iniziative che verranno prese per implementare e coordinare la ricerca nel settore dell'immunoterapia clinica sperimentale a livello europeo.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono a una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita 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.

Per questo motivo l'Istituto è notificato presso l'UE quale organismo di certificazione di dispositivi medici ai fini della loro commercializzazione in tutti Paesi della Comunità.

Nel futuro l'Istituto, che nel corso dell'anno 2000 ha iniziato la formazione di ispettori presso la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti, potrà proporsi come Istituto di certificazione anche nell'ambito di un accordo di mutuo riconoscimento. Sempre nel settore dei dispositivi medici, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto svolgerà un'impegnativa attività di sorveglianza e vigilanza del mercato 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".

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008 l'attività che riguarda il controllo dei dispositivi medici impiantabili critici continuerà e si articolerà ancora una volta sui punti specifici già individuati in passato, in particolare: Sono previste prove di laboratorio, da effettuarsi con analizzatori dedicati già in possesso del reparto di Bioingegneria Cardiovascolare, su dispositivi medici di supporto vitale che hanno avuto malfunzionamenti e che necessitano di una valutazione tecnica per analizzarne le cause al fine di espletare una corretta attività di verifica e consulenza in termini di pareri e risposte al Ministero della Salute, al Consiglio Superiore di Sanità, ai NAS, alle regioni e in generale a tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale che ne faranno richiesta. Continueranno inoltre le prove di tipo sui dispositivi medici impiantabili finalizzate alla certificazione CE dei prodotti al fine di attestare la rispondenza ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE, in particolare si prevede di implementare nuovi test di prova previsti da norme tecniche di recente emissione, quale ad esempio la norma En 45502-2-1 del 2004, e quelle di eventuali norme che potrebbero essere emanate nel corso del triennio considerato. Tale attività verrà portata avanti sia attraverso l'acquisizione di apparecchiature già presenti sul mercato che attraverso la progettazione, realizzazione e messa a punto di strumentazione *ad hoc* direttamente sviluppata presso i nostri laboratori. È inoltre prevista la continuazione di attività di supporto, mediante l'impiego di esperti di dispositivi medici del Dipartimento di Tecnologie e Salute, alle seguenti istituzioni e convenzioni: - CEI (Comitato elettrotecnico italiano) e CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*), per attività di elaborazione normative sui dispositivi medici in ambito comunitario. - Ministero della Salute, per attività di supporto alla CUD (Commissione Unica Dispositivi medici) nell'ambito delle due sottocommissioni relative alla Vigilanza dei Dispositivi medici e alle autorizzazioni di Sperimentazione clinica dei Dispositivi medici, e al CSS (Consiglio Superiore di Sanità) per pareri di competenza sull'efficacia e la sicurezza dei

Dispositivi medici impiantabili innovativi. - Convenzione SO.VI.DI.ME. tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità per la sorveglianza e vigilanza dei Dispositivi Medici. In tale ambito verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei dispositivi medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow-up e di ricerca; verrà inoltre fornito supporto tecnico nell'ambito della vigilanza dei dispositivi medici, con l'implementazione di un data base degli incidenti. Verranno organizzati corsi di formazione del personale del Ministero della Salute, ai fini di ispezioni a fabbricanti e distributori di dispositivi medici e corsi di formazione per i Comitati Etici. Sono inoltre previste ispezioni a circa 200 ditte tra fabbricanti e distributori di Dispositivi Medici. L'attività dell'Accordo SO.VI.DI.ME. è attualmente garantita dalla convenzione fino alla fine del 2006. Al termine del 2006 verrà tenuto un *workshop* per illustrare i risultati ottenuti. Data la rilevanza dell'attività si presuppone che tale Accordo venga ulteriormente rinnovato.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

L'attività di coordinamento del servizio trasfusionale si esplica attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali (CRCC). Le attività principali che vengono monitorate sono l'emoscambio, il Registro nazionale del sangue e del plasma, l'emovigilanza. In particolare, il Sistema di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione comprende la notifica dei casi di donazioni positive per i virus dell'HIV 1-2, dell'epatite B e C e per la sifilide. Il sistema di sorveglianza permette di effettuare indagini nazionali sulla diffusione dell'HCV, HBV, HIV e Lue, fornisce informazioni che risultano indispensabili per la valutazione del rischio residuo per le infezioni trasmissibili con la trasfusione e permette inoltre di monitorare le infezioni nella popolazione attraverso la popolazione dei nuovi donatori.

Recentemente è emersa la necessità di introdurre un sistema di emovigilanza che raccolga i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e su quegli errori di processo che, pur non terminando con un evento avverso, hanno costituito un serio rischio al suo verificarsi (*near-miss events*). L'implementazione di un sistema di monitoraggio degli eventi e degli effetti avversi consente di graduare le priorità della sicurezza trasfusionale mediante un sistema basato sulle evidenze.

Piano triennale

La trasfusione è oggi una procedura sicura, ma che proprio per la natura biologica del prodotto non potrà mai essere considerata esente da rischi.

L'importante riduzione dei rischi trasfusionali dovuti alle infezioni virali è il risultato di una selezione sempre più attenta del donatore, e di metodi di analisi dei marcatori di malattie infettive sempre più sensibili. Il rischio residuo di trasmissione delle infezioni dipende dal tipo di test utilizzato per la selezione dell'unità ed è pertanto un parametro che deve essere continuamente aggiornato. La valutazione del rischio costituisce un elemento essenziale per il monitoraggio della sicurezza trasfusionale, consentendo ai medici e ai pazienti di essere adeguatamente informati, e alle Autorità regionali e nazionali di fare delle scelte consapevoli.

Per consentire un aggiornamento più rapido ed efficiente dei dati di sorveglianza e avere la possibilità di modificare i questionari, adeguandoli contestualmente alle future disposizioni di legge o alle nuove metodiche utilizzate, nel prossimo triennio l'attività di sorveglianza sui marcatori di malattie infettive delle unità di sangue, oggi realizzata mediante un *software*

(SMITT), sarà trasferita sul Web. Questo adeguamento rendendo meno gravoso il lavoro delle 300 Strutture Trasfusionali favorirà una maggiore copertura della sorveglianza.

Verranno considerati i diversi sistemi gestionali oggi utilizzati dalle Strutture Trasfusionali per poter disegnare un sistema di interfaccia che consenta il trasferimento dei dati dalla Struttura al software del Programma di sorveglianza, attraverso i rispettivi CRCC.

La sorveglianza relativa alla presenza del *Treponema pallidum* ha messo in evidenza negli ultimi anni un aumento dell'incidenza, che deve essere ulteriormente indagato. Uno degli aspetti che intendiamo approfondire è la valutazione dei differenti test utilizzati per la validazione dell'unità di sangue poiché la positività comporta la sospensione definitiva del donatore. Il progetto prevede uno studio per stabilire quali siano i test da utilizzare per non avere trattamenti disuguali del donatore tra le Regioni e all'interno della stessa Regione.

La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e monitorata in tutte le sue fasi: dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente, come stabilito dal recente DL 191/05 di recepimento della direttiva europea. Le complicanze maggiori dopo una trasfusione di sangue o di emocomponenti sono oggi rappresentate dagli errori trasfusionali e dalle reazioni avverse non attese. La possibilità di errore si può verificare durante uno qualsiasi dei passaggi del processo trasfusionale, dalla donazione alla distribuzione e trasfusione al paziente in conseguenza di errori procedurali per non applicazione o assenza di precise procedure standard. Per monitorare gli eventi avversi dovuti alla trasfusione, il sistema di emovigilanza realizzato mediante il software PETRA (Programma sugli Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse) è stato distribuito a tutti i Centri Trasfusionali e raccoglie i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e su quegli errori di processo che – pur non avendo provocato un evento avverso – hanno costituito un serio rischio al suo verificarsi (*near-miss events*). Una dettagliata analisi retrospettiva di tutte le tappe del processo trasfusionale dovrebbe portare all'identificazione del problema specifico, alla messa in atto di misure correttive e, quindi, ad un miglioramento del sistema e ad una più elevata sicurezza trasfusionale.

Il Centro Trasfusionale dovrà inviare tali informazioni al sistema di emovigilanza dell'ISS attraverso il proprio CRCC. Tale sistema non contiene dati sensibili relativi al paziente e al personale sanitario.

Il progetto prevede di trasferire su web la scheda di raccolta dati e di integrare il programma PETRA con le informazioni relative agli errori nel sistema di raccolta e di preparazione delle unità e alle reazioni avverse nel donatore, come richiesto dal DL 191/05. Si dovrà prevedere, inoltre, un sistema di *rapid alert*.

Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli Interventi di Protesi d'Anca

Su richiesta del Ministro della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato il Progetto EIPA (Esiti di Interventi di artroProtesi di Anca), uno studio nazionale prospettico osservazionale per la valutazione dell'esito di interventi di artroprotesi di anca su base volontaria che prevede la raccolta sistematica di informazioni standardizzate sugli esiti a breve termine (follow-up a 6 mesi) di interventi di artroprotesi di anca nelle unità operative complesse di ortopedia italiane. Il progetto EIPA potrà offrire alle Regioni, alle ASL, ai Centri clinici e ai chirurghi ortopedici, strumenti utili a migliorare la qualità dell'assistenza ai cittadini. Il progetto EIPA è stato inserito tra le organizzazioni partecipanti e promotrici della *Bone and Joint Decade*, un'iniziativa dell'OMS e dell'ONU nel decennio 2000-2010.

La valutazione della fattibilità di istituire un registro nazionale degli interventi di protesi di anca ha mostrato da una parte l'accordo di tutte le regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero della Salute (DG Dispositivi medici e DG Programmazione) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno del SSN, dall'altra la criticità di una bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate. È necessario quindi disporre di strumenti che utilizzino i flussi informativi correnti integrati con informazioni di tipo clinico necessarie per implementare procedure di *risk adjustment*. Lo studio, che trarrà risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento di CUD, società scientifiche e aziende, e di mettere a punto una metodologia per una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Lo studio si avvarrà della collaborazione del Dipartimento Tecnologie e Salute per gli aspetti tecnici dei dispositivi studiati.

Piano triennale

- Elaborazione di una scheda per la registrazione degli interventi di sostituzione protesica ortopedica ad integrazione delle informazioni contenute nella SDO sia per garantire la rintracciabilità del paziente, sia per effettuare valutazione di esito a breve e medio termine. Tale scheda verrà redatta sulla base dei risultati di uno studio di validità delle SDO, mediante confronto con i dati raccolti nel progetto RIPA-L (Registro Impianti Protesi d'Anca-Lazio), e di una revisione sistematica della letteratura effettuati entrambi in collaborazione con l'ASP Lazio.
- Elaborazione di un protocollo di valutazione dell'esito a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita mediante questionari già validati dalla letteratura internazionale e sua implementazione su base nazionale in considerazione anche dei risultati ottenuti nella fase pilota del progetto EUPHORIC.
- Condivisione a livello nazionale dello strumento raccolta dati.
- Condivisione tra tutte le regioni delle procedure di raccolta dati (ove possibile via web).
- Arruolamento progressivo delle regioni in funzione della loro disponibilità.
- Emanazione da parte del Ministero di provvedimenti che sanciscano l'obbligatorietà della registrazione.
- Collaborazione con la CUD per le attività inerenti il repertorio dei Dispositivi medici.

La trasferibilità all'interno del SSN è immediata. Alla fine dello studio ciascuna regione disporrà di un registro regionale basato sull'utilizzo di uno strumento di raccolta dati condiviso e abbinabile ai flussi informativi correnti. I dati presenti in ciascun database regionale confluiranno, per quanto riguarda le variabili comuni, in una banca dati nazionale che costituirà il registro nazionale. Un protocollo validato per la valutazione dell'esito a breve termine basata non solo sulla revisione dell'impianto ma anche sulla somministrazione al paziente di questionari validati sulla misura della qualità della vita sarà disponibile per le regioni interessate. I risultati ottenuti potranno essere trasferiti alla registrazione di altri interventi di sostituzione protesica (ginocchio, spalla, altre articolazioni).

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Il Dipartimento del Farmaco, nella persona del suo Direttore, ha promosso nel novembre 2005 una importante iniziativa a livello comunitario facendosi promotore di un *Network of Excellence* che vede coinvolti in un programma strategico comune tutti i principali attori Europei della ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS.

L'iniziativa, denominata NEAT, vede coinvolte 41 Istituzioni partner di 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati, che forniscono trattamenti e cure alla grande maggioranza di persone che vivono con l'HIV/AIDS in Europa. NEAT rappresenta un *mix* ben bilanciato di Agenzie Pubbliche di Ricerca e di Istituti, Università, Consorzi Pubblici e NGOs.

La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità Europea di fare ricerca clinica nel settore HIV costituendo un *network* clinico e di laboratorio che costituisca una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti e interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

Il progetto è stato presentato per il finanziamento alla Commissione Europea nel bando FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE*", lo scorso novembre. L'avvio del progetto, se accolto dalla Commissione, è atteso per marzo/aprile 2006.

Piano triennale

Il progetto ha una durata prevista di quattro anni, durante i quali NEAT mobilizzerà circa 340 sperimentatori e 81 studenti di dottorato, un gruppo di lavoro che ha prodotto negli ultimi tre anni più di 1500 pubblicazioni internazionali con un *impact factor* complessivo superiore a 8.400.

Le attività del *Network* saranno focalizzate allo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle infezioni), all'incentivazione delle attività di *networking*, alla promozione della ricerca translazionale e alla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di Fase III e IV. NEAT interagirà inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuirà all'implementazione di nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, ottimizzerà risorse e infrastrutture, e diffonderà tecnologia e norme etiche. Il *Network* contribuirà alla diffusione di elevate competenze promuovendo attività di formazione e mobilità di ricercatori, con un particolare riguardo ai paesi dell'Europa Centrale e dell'Est.

Il Programma Comune delle Attività (*the Joint Program of Activities - JPA*), che vede attivamente coinvolti tutti i partner ed è strutturato in 14 *Work Packages*, prevede tre principali aree di intervento:

- 1) promozione dell'integrazione e armonizzazione;
- 2) conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- 3) diffusione dell'Eccellenza.

Il *Network*, così complesso per la sua dimensione e composizione, sarà governato in maniera condivisa tra i partner. Il governo del NEAT sarà strutturato nei seguenti organismi:

- l'Assemblea delle Istituzioni partner
- uno *Steering Committee*, presieduto dal Coordinatore del NEAT e composto da un *Vice-Chair* e da nove coordinatori eletti nelle tre Aree del JPA
- tre *JPA Area Committees*, costituiti dai *Workpackage Leaders*
- un *Management Team*, costituito presso l'ISS, che fornirà il supporto tecnico, segretariale e amministrativo al *Network*.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

Tre gravi malattie trasmissibili (HIV/AIDS, malaria, tubercolosi) colpiscono i paesi in via di sviluppo al punto tale da ostacolare lo sviluppo economico e sociale. L'alleviamento della povertà nei paesi in via di sviluppo mediante la lotta contro queste tre malattie costituisce un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e anche una delle sette priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, prevede il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione. Gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le tre malattie.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e Paesi in Via di Sviluppo, al fine di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuovi prodotti destinati alla lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership - EDCTP* (Partenariato Europa-Paesi in Via di Sviluppo per gli Studi Clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati Membri. L'Articolo 169 (strumento molto potente per l'integrazione di progetti di ricerca, *network* di eccellenza e programmi nazionali a livello Comunitario) 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. La proposta, adottata dalla Commissione il 28 agosto 2002, ha ottenuto il parere favorevole ed è stata adottata dal Consiglio e dal Parlamento Europeo. L'EDCTP si è costituito formalmente a L'Aia il 26 giugno 2003.

La struttura legale che l'Assemblea degli Stati Membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo si compone di un rappresentante per Stato Membro (il Prof. Enrico Garaci) e della rispettiva Organizzazione Nazionale identificata (ISS su delega del MIUR) a svolgere il ruolo di membro fondatore dell'EEIG. L'EDCTP - EEIG si compone di tre organi: l'Assemblea, il *Partnership Board* e il Segretariato.

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 ed uno dall'OMS). 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, che ha sede a L'Aia e una sede distaccata in Sud Africa, è l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Il nostro paese è rappresentato in questa iniziativa dall'ISS (su mandato del MIUR) e ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo.

Piano triennale

L'EDCTP costituisce una novità assoluta in termini di portata e ambizione, e raggruppa praticamente tutte le attività di ricerca clinica e le attività di sviluppo svolte dagli Stati Membri dell'Unione Europea e dalla Comunità Europea, seguendo tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello Spazio Europeo della Ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e paesi in via di sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di cinque anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati Membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

L'EDCTP promuove annualmente un gran numero di attività di *Networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), *capacity building* e ricerca clinica, lanciando periodici bandi. Le attività promosse dall'EDCTP e i bandi attivi (e passati) sono consultabili sul sito www.edctp.org.

L'ISS partecipa e parteciperà attivamente alle attività dell'EDCTP per ciò che attiene le attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking*. Inoltre partecipa direttamente, e promuove la partecipazione di altre Istituzioni nazionali, ai bandi per la ricerca e lo sviluppo di capacità lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

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

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

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

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

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

Piano triennale

Per quanto riguarda l'attività di raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione si prevede per il triennio 2006/2008 il consolidamento del sistema informativo già attivato, SINIACA, la cui attività è iniziata dal 1 gennaio 2005 a partire dal quale tutti i centri di rilevazione e le Regioni già pronte provvedono a inviare al sistema i dati di Pronto Soccorso con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza semestrale. Tutti i centri di Pronto Soccorso previsti nel campione SINIACA di Pronto Soccorso Ospedaliero e le Regioni cui essi afferiscono, entrano a regime nella attività di rilevazione dati di PS e delle SDO.

Nel primo semestre saranno elaborati e analizzati i dati sinora giunti al sistema nella fase-pilota. A questo scopo saranno acquisiti dall'ISTAT anche i dati di mortalità relativi agli anni precedenti e dall'INAIL i dati della gestione dell'assicurazione per gli infortuni da lavoro domestico. Entro la fine dell'anno saranno analizzati tutti i dati pervenuti al sistema ai fini della valutazione dei risultati della fase di attivazione del SINIACA e della produzione di documentazione tecnico-scientifica per la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e le loro cause.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SAAN svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore dei residui di farmaci, anabolizzanti e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale, in quello delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* verocitotossina produttori (VTEC) nell'uomo e negli animali e in quello delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale.*

Riferimenti normativi e funzioni. Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa all'intera filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, recepita con DL.vo 336/1999) Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici, i Laboratori Nazionali di riferimento (LNR) e strutture operative, i Laboratori nazionali (IZS), a cui è affidato il controllo sul territorio. Con la Decisione della Commissione 89/610/CEE, e successiva modifica funzione questa recepita nel DL.vo 118/92, ribadita nella Decisione della Commissione 93/257/CEE e riconfermata con la Decisione della Commissione 98/536/CE., il Dipartimento è stato designato LNR per tutti i residui delle sostanze ad azione farmacologica e degli agenti contaminanti nelle produzioni alimentari di origine animale, e inoltre, con regolamento 378/2005, è stato designato LNR per gli additivi nei mangimi. I due LNR svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Le attività di ricerca e di controllo svolte dai LNR si integrano con le azioni comunitarie in materia di produzione e distribuzione dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e le ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare, richiamate dal Regolamento 178/2002/CE. Per l'attività dei LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici. Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. Al LNR è affidato il coordinamento dell'attività tecnico-scientifiche degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del piano annuale di sorveglianza; il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per ciascun residuo o gruppo di residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, in attesa che in sede comunitaria vengano stabiliti i metodi per la ricerca dei residui; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi in base al regolamento europeo 378/2005.*

Ha compiti di consulenza al LCR e supporto in materia di analisi e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi ai fini di predisporre i pareri in materia per l'Autorità Europea per la sicurezza alimentare.

- *Laboratorio Comunitario di Riferimento Residui di contaminanti chimici inorganici negli alimenti di origine animale.*

Il Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui è stato istituito con mandato comunitario negli anni '90. Il CRL-ISS è stato riconfermato responsabile per gli elementi

chimici. La Direttiva del Consiglio 96/33/CE, elenca i compiti e le funzioni dei Laboratori Comunitari di Riferimento (LCRs). In particolare il CRL-ISS si occupa di:

- sviluppo e validazione di metodi analitici attraverso tecniche strumentali innovative e adeguate ad esigenze analitiche dinamiche (livelli di concentrazione, prestazioni ecc.);
- fornire supporto tecnico e scientifico ai LNRs degli Stati Membri dell'UE in termini di metodi di analisi e di implementazione di sistemi qualità;
- produrre risultati analitici in caso di controversie tra Stati Membri;
- fornire assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea;
- organizzare Circuiti interlaboratoriali tra i LNRs al fine di armonizzare i metodi di analisi in uso negli Stati Membri, mantenere e dimostrare l'affidabilità dei Laboratori stessi;
- organizzare riunioni tecniche e convegni per discutere sia problemi analitici che interpretativi delle norme in vigore;
- concertare l'operato dei quattro LCRs nei confronti dei LNRs;
- predisporre e aggiornare, secondo un progetto d'interazione reciproca permanente, l'*Handbook of Analytical Methods for Trace Elements as Adopted by National Reference Laboratories for Residues of the European Union* allo scopo di raccogliere i metodi analitici e realizzare uno strumento di armonizzazione delle diverse strategie sperimentali dei LNRs.

Per la realizzazione del suo mandato, il CRL-ISS considera fondamentale lo sviluppo e il mantenimento di un sistema di gestione della qualità conforme alla norma ISO/IEC/17025.

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.*

In seguito alla comparsa dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e alla dimostrazione del suo potenziale zoonosico, le autorità sanitarie dell'Unione Europea hanno posto grande attenzione a tutte le malattie da prioni in specie animali produttrici di alimenti per l'uomo. La scrapie - EST propria dei piccoli ruminanti ampiamente diffusa in Italia - si è pertanto aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Quest'ultima si è progressivamente dotata di strategie di controllo e profilassi innovative. Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza sui ceppi ha come primo obiettivo quello di verificare la possibile circolazione della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all'identificazione in Francia del primo caso di BSE in una capra. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione per i caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie degli ovini. È nota infatti l'esistenza di particolari polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica in tutti i paesi europei (Decisione 2003/100/CE) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa tale strategia ha la necessità di accompagnare la sorveglianza a una attenta attività di ricerca.

- *Laboratorio di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli O157 e altri E. coli verocitotossina produttori (VTEC).*

Le infezioni da VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Il Dipartimento svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Pur in assenza di una designazione "ufficiale", il Reparto ha svolto in questi anni un ruolo di riferimento tecnico-scientifico su questa tematica per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Le attività di ricerca in corso riguardano aspetti relativi alla virulenza e all'evoluzione dei principali cloni di VTEC, alla tipizzazione molecolare degli stipiti a fini epidemiologici, alla messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. L'attività è basata principalmente sulla sorveglianza nazionale della sindrome emolitico-uremica (SEU) la complicanza più caratteristica e grave dell'infezione da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione e caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008 sarà necessario portare a termine il processo, già iniziato nel corso del 2005, di implementazione di un sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, che sia conforme a quanto previsto dalle normative in merito all'accreditamento dei laboratori di prova e consenta il miglioramento delle prestazioni fornite.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale.

Nel Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo" sono state concentrate le competenze riguardanti i residui di sostanze vietate e di medicinali veterinari e i contaminanti (direttiva 96/23/CE), gli alimenti per animali e i medicinali veterinari in commercio (Accordo siglato fra Ministero della Salute e ISS - Piano di Controllo Annuale). Obiettivo prioritario è la conformità del LNR alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di requisiti dei laboratori incaricati del controllo ufficiale dei residui di medicinali negli animali vivi e loro prodotti, il controllo ufficiale dei prodotti alimentari e dei mangimi.

Laboratorio Comunitario di Riferimento Residui di contaminanti chimici inorganici negli alimenti di origine animale.

Alcune attività del CRL-ISS hanno cadenza annuale (*workshop*, esercizi interlaboratorio) mentre altre, rappresentando i suoi compiti istituzionali, si articolano in programmi pluriennali.

Questo è particolarmente vero per quello che riguarda lo sviluppo di metodi di analisi; questi ultimi devono rispecchiare le conoscenze scientifiche e tecnologiche più avanzate e riguardare le problematiche più significative per la tutela della salute. In relazione al ruolo di assistenza tecnica e scientifica alla Commissione europea e ai Laboratori Nazionali di Riferimento degli Stati membri, il CRL-ISS deve essere in grado di fornire prestazioni di elevato livello; pertanto, predispone per il personale, sugli argomenti di competenza, piani di aggiornamento continuo. In funzione di tutto ciò, il CRL-ISS deve essere necessariamente accreditato ai sensi della norma ISO/IEC/17025 e impegnarsi ad operare in conformità ad essa.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.

Attraverso atti formali (Decreto 17 dicembre 2004; prot. DGVA.VIII/40081/P-I.8.d/28 del 22/12/2004, Prot. DGVA.VIII/22088/P-I.8.d/48 del 15/07/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST. In particolare, il Dipartimento SAAN svolge le seguenti attività: 1) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; 2) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia; 3) supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e al SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; 4) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; 5) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; 6) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; 7) addestramento tecnico ad operatori del SSN; 8) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute; 9) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Riferenza Nazionale, gli IZS e altri Enti.

Il Dipartimento SAAN partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori: 1) patogenesi delle malattie da prioni; 2) fattori genetici di resistenza/suscettibilità; 3) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; 4) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; 5) basi molecolari della "barriera di specie".

Laboratorio di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli O157 e altri E. coli verocitotossina produttori (VTEC).

Il Dipartimento continuerà a svolgere su questa tematica il ruolo di riferimento tecnico-scientifico per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale e a rappresentare l'Italia nelle diverse sedi comunitarie. Inoltre, il Ministero della Salute ha avanzato presso la Commissione europea la candidatura del Reparto alla designazione di *Community Reference Laboratory* (CRL) per quest'area tematica. In caso di esito positivo, il CRL svolgerà le seguenti attività:

- Organizzazione e sviluppo di piani di monitoraggio in accordo con la Direttiva 2003/99/EC.
- Sviluppo e validazione di metodi di campionamento e analisi.
- Organizzazione di corsi e *workshop* per i Laboratori Nazionali di Riferenza.
- Collaborazione alle attività di sorveglianza di queste infezioni sviluppate dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

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 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 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l’esercizio della vigilanza da parte dell’ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell’attività sportiva.

L’Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

Piano triennale

In base all’accordo di collaborazione con la Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive del Ministero della Salute (CVD), l’Istituto sarà impegnato nel prossimo triennio nella realizzazione dei seguenti obiettivi:

- campagne informative/formative e organizzazione di convegni indirizzate principalmente agli operatori del settore, in forma singola e associata e/o consorziata tra loro, in collaborazione con le istituzioni universitarie e scolastiche, il Comitato olimpico nazionale italiano (CONI), enti del Servizio Sanitario Nazionale, le federazioni sportive nazionali, le leghe nazionali, le discipline associate, gli enti di promozione sportiva e le società affiliate;
- campagne informative/formative di aggiornamento indirizzate ai medici specialisti in medicina dello sport, ai medici prelevatori, ai medici specialisti pediatri di libera scelta e ai medici di medicina generale;
- campagne di informazione rivolte principalmente ai giovani, tese a promuovere stili di vita sani, nonché a valorizzare il ruolo sociale ed etico dello sport, da realizzare attraverso i *mass media*, e mediante l’utilizzo di materiale informativo sia cartaceo che multimediale.

Inoltre è stato appena stipulato un nuovo accordo per il proseguimento e il mantenimento del prototipo di *Reporting Doping-Antidoping* (E-RSDA), finalizzato all’archiviazione di avvenimenti connessi al doping.

Il RS sarà costituito secondo le seguenti e successive fasi di strutturazioni:

FASE I: prototipo di *EVENT- Reporting Sistema Doping Antidoping* (E-RSDA), implicante l’archiviazione di avvenimenti connessi al doping.

FASE II: prototipo di *CASE-REGISTER* (C-RSDA), implicante l’archiviazione di avvenimenti connessi al doping, rapportati al singolo individuo, con garanzia di anonimato.

Proseguirà il programma di vigilanza per l’attuazione dei controlli di cui all’art. 1 del DM 13 aprile 2001 per effettuare controlli sulla fase pre-analitica e sulla catena di custodia con verifica

delle modalità di esecuzione dei prelievi antidoping e per redigere la relazione sui medici prelevatori e sull'attività dei laboratori. A tale scopo verranno effettuate visite ispettive su tutto il territorio nazionale.

Sarà organizzato in ISS il convegno annuale nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping" in collaborazione con il Ministero della Salute.

Una convenzione stipulata tra la CVD e l'ISS prevede la realizzazione di corsi di formazione, riproduzione di materiali informativi per gli Enti di Promozione Sportiva Nazionali sulla tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping. Saranno organizzati, in collaborazione con la CVD e con il coinvolgimento degli Enti di Promozione Sportiva, corsi di formazione che permettano di formare soggetti rappresentativi degli enti di promozione sportiva che potranno a loro volta essere promotori dei messaggi nella cascata formativa. I corsi verranno replicati in otto moduli, distribuiti nell'arco di due anni, con l'obiettivo di formare circa 120 soggetti, equamente distribuiti sul territorio nazionale.

Inoltre verrà fatto uno screening e una revisione di materiali informativi, già disponibili, prodotti di grande valore scientifico ma che per la loro peculiarità (bassa tiratura, difficoltà di veicolazione) hanno circolato in ambiti ristretti. La loro selezione e riproduzione potrà fornire utili supporti alle campagne di informazione e prevenzione.

Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari

Ai fini del successo dell'intera politica sulla sicurezza alimentare la disponibilità di un approccio analitico affidabile ed efficiente assume un'importanza strategica e una valenza trasversale, estendendosi dalla qualifica delle informazioni scientifiche, decisive per la valutazione del rischio, fino a garantire l'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera. L'individuazione di efficienti strategie di controllo ufficiale dei prodotti alimentari e di procedure di sicurezza adeguate per l'autocontrollo deve quindi confrontarsi con l'esigenza di garantire l'affidabilità e l'efficacia della fase analitica.

In attuazione al Decreto legislativo n.156/97 e al Regolamento n.882/2004 sul "controllo ufficiali dei mangimi e dei prodotti alimentari" i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari devono operare in conformità ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea UNI CEI EN ISO/IEC 17025.

Per la valutazione e il riconoscimento della conformità dei laboratori alle norme europee, l'Istituto Superiore di Sanità è stato designato Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori (ORL), con DM 12/05/1999. Il riconoscimento diventa uno strumento di garanzia di qualità dei controlli sia per i laboratori incaricati del controllo ufficiale, sia per i laboratori privati che operano ai fini dell'autocontrollo delle produzioni alimentari, che devono conformarsi agli stessi criteri previsti per il controllo ufficiale. Questi ultimi laboratori, in base all'accordo recentemente approvato dalla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, devono essere verificati e accreditati da un Ente che opera conformemente alla norma europea EN 45003.

La struttura e le attività dell'ISS quale ORL sono attualmente disciplinate dalle "Disposizioni attuative", approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 03/10/2001, in conformità alle disposizioni del DPR 20/01/2001, n. 70.

Piano triennale

Il Programma di attività intende continuare a garantire il rispetto delle disposizioni in materia di sicurezza alimentare attraverso la valorizzazione degli *audit* istituzionali ai laboratori pubblici che effettuano il controllo ufficiale e laboratori privati che effettuano l'autocontrollo degli alimenti. Per garantire la qualità dei dati, l'ORL si avvarrà di fornitori di servizio (circuiti di interconfronto, prove valutative) operanti in conformità alle indicazioni dell'ISO e dell'UE per la qualità.

Obiettivo prioritario sarà l'implementazione di un sistema di gestione della qualità conforme ai requisiti richiesti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011. La piena operatività del sistema garantirà la possibilità di poter ricevere una verifica da pari ai fini di un accordo di mutuo riconoscimento fra organismi di riconoscimento a livello europeo. Allo scopo di razionalizzare gli interventi dell'ORL che riguardano in modo specifico le prove relative ai controlli alimentari, sarà favorita la collaborazione con l'ente nazionale di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario per tutti i tipi di prove.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 e raccomandate dall'OMS e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN si è proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

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

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

Le finalità sono ancora attuali e le azioni in corso non possono essere interrotte.

In aggiunta si ritiene importante attuare un progetto di prevenzione tra i giovani in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con il Ministero della Salute, nei tre settori di interesse - fumo, alcol, droga - e in quello del doping.

Le attività dell'Osservatorio sono inoltre comprese in due dei quattro specifici progetti del PSN 2002-2004 che il Ministro della Salute intende avviare d'intesa con le Regioni.

Il primo progetto riguarda il piano di comunicazioni istituzionali sugli stili di vita, la prevenzione e l'approntatezza delle cure e il quarto riguarda la verifica della qualità dell'informazione pubblica sulla salute e la sanità in Italia (siti internet, carta stampata, TV, radio).

Piano triennale

Per il prossimo triennio l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) prevede di proseguire e incrementare le attività intraprese negli anni precedenti.

Per il settore Alcol le attività vengono svolte in collaborazione con il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Reparto Salute della Popolazione.

La programmazione prevede:

- L'organizzazione annuale, nella giornata mondiale senza tabacco, promossa dall'OMS, delle edizioni VIII, IX e X del Convegno Nazionale "Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale". Durante le manifestazioni verranno presentati i rapporti annuali sul fumo in Italia;
- Anche nel prossimo triennio l'OssFAD, durante il Mese di Prevenzione Alcolologica proporrà materiali utili alla realizzazione di iniziative e di attività di promozione della salute a livello dei differenti *target* della popolazione italiana e organizzerà in Istituto l'*Alcohol Prevention Day*;
- L'Osservatorio Alcol continuerà a svolgere attività formali di valutazione e controllo a livello nazionale, internazionale ed europeo attraverso la partecipazione su nomina governativa o dell'ISS al Piano di Azione Europeo sull'Alcol del WHO, al *Working Group Alcohol and Health* della DG SANCO e alla Consulta Nazionale Alcol.
- L'aggiornamento continuo del sito web prevede di aprire un nuovo settore dedicato alle tematiche relative alla lotta al doping e alla tutela della salute nelle attività sportive. Inoltre il sito verrà completamente tradotto in inglese. Un collegamento con la rassegna stampa dell'ISS permetterà di offrire anche gli articoli dedicati a fumo, alcol, droga e doping dei quotidiani e dei settimanali più diffusi. Naturalmente ci saranno aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati;
- Per la campagna di prevenzione sugli stili di vita, proseguirà la distribuzione capillare dei materiali didattici e informativi su fumo, alcol e droga. Saranno inoltre prodotti nuovi materiali sia sulla droga che sul doping. I supporti saranno sia cartacei che informatici e i materiali verranno divulgati anche attraverso il sito internet;
- Il Telefono Verde contro il Fumo e il Telefono Verde Alcol proseguiranno le attività che consistono non solo nel *counselling* telefonico ma anche nel coordinamento di studi e ricerche che mirano a promuovere interventi e iniziative di sensibilizzazione in tema di tabagismo e di alcolismo, per monitorare lo stato di controllo del Fumo nei servizi socio-sanitari (Ospedali, ASL, Scuole), per consolidare e coordinare la rete operativa creata tra le diverse strutture sanitarie e facilitare l'incontro tra i bisogni dell'utente e i servizi territoriali.
- Proseguirà la 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. Verranno aggiornate e diffuse revisioni sistematiche di studi sulla valutazione dell'efficacia di interventi di prevenzione, trattamento e riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive, offrendo una panoramica sulle conoscenze a disposizione relativamente all'efficacia dei trattamenti nel campo delle tossicodipendenze e dell'alcolismo.
- L'OssFAD contribuirà, come in passato, alle Relazioni Annuali al Parlamento.

Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile

L'invecchiamento della popolazione rappresenta il principale evento demografico che ha caratterizzato il XX secolo nei paesi occidentali. In Italia la percentuale di ultra sessantacinquenni è tra le più alte al mondo: il 18% della popolazione totale, pari a oltre 10 milioni di individui. L'aumento della vita media è accompagnato da un parallelo aumento della prevalenza delle patologie croniche e della disabilità che incidono in maniera significativa sulla spesa sanitaria. Attualmente in Italia il 37% dei ricoveri ordinari e il 49% delle giornate di degenza sono a carico dei soggetti ultra sessantacinquenni e tra questi i soggetti fragili, quelli cioè di età molto avanzata e/o con elevata comorbidità e disabilità, assorbono la percentuale più elevata di risorse. Questi individui, estremamente vulnerabili, hanno un rischio particolarmente elevato di ospedalizzazione, pari al doppio di quello degli anziani non fragili (Fried et al, 2001) con degenze medie significativamente superiori rispetto ad altri pazienti sia per l'elevato rischio di complicanze (ad esempio stato confusionale, cadute, sindrome da immobilizzazione) (Creditor 1993) che per le frequenti problematiche di ordine socio-ambientale che ne impediscono la dimissione anche quando clinicamente possibile. L'ospedalizzazione è peraltro un evento potenzialmente rischioso per l'anziano fragile, che frequentemente va incontro a riduzione della propria autonomia funzionale. L'anziano fragile contribuisce all'elevazione del costo medio delle cure ospedaliere rendendo difficile una redistribuzione delle risorse verso il territorio, sede elettiva e primaria dell'assistenza all'anziano fragile malato cronico e disabile. Contribuiscono all'inefficace e inefficiente gestione del paziente fragile ospedalizzato l'utilizzazione, durante il ricovero, di metodologie assistenziali non idonee, spesso incongrue e la disomogenea o carente rete di assistenza continuativa tra territorio e ospedale spesso determinata dalla scarsa integrazione tra le figure professionali che operano nei due diversi ambiti sanitari. Mentre da un lato appare oggi dimostrato che la gestione dell'anziano fragile ospedalizzato attraverso la metodologia della valutazione multidimensionale determina un miglioramento della qualità dell'assistenza sia in termini di mortalità che di rischio di declino funzionale (Landefeld 1995; Cohen 2002, Saltved 2002), scarse sono le esperienze circa l'impatto di una più efficace integrazione tra medici di medicina generale e medici ospedalieri sullo stato di salute del paziente e sul consumo di risorse durante il ricovero e dopo la dimissione.

Le attività dell'Osservatorio sono basate sulle esperienze condotte attraverso tre differenti attività progettuali in costante e progressiva evoluzione. L'esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell'anziano e alla creazione di banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) ha determinato l'attivazione di una nuova fase progettuale applicativa denominata "Modello Integrato Assistenza Anziano fragile" che consenta la sperimentazione di modelli di continuità assistenziale che favoriscono la creazione di reti dedicate capaci di garantire la qualità dell'assistenza e dei servizi erogati e il miglioramento e l'ottimizzazione delle strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria. In particolare, riconosciute le competenze e i ruoli determinanti dell'ospedale (geriatria) da un lato e della medicina di base dall'altro, la progettualità si concentra sulla realizzazione di un protocollo di continuità assistenziale per l'anziano fragile che interfacci e integri in maniera ottimale gli interventi preventivi e di cura da parte dei geriatri e dei medici di base nell'ottica di un incremento dei servizi e delle prestazioni erogate e degli *outcome* di salute per gli utenti. Inoltre, attraverso le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria- SISAV 2" ci si prefigge di monitorare il

profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: l'ictus e la frattura del femore.

I principali investigatori coinvolti sono l'ISS (coordinamento scientifico), l'Università Cattolica (gestione e analisi dati), Università di Perugia, Sezione di geriatra (coordinamento operativo unità di geriatria), il METISS (coordinamento operativo MMG), la Pfizer (cofinanziatore) e il Centro per l'Invecchiamento del CNR di Padova (responsabile scientifico del progetto SISAV 2 della Regione Veneto) con otto Aziende ospedaliere coinvolte e l'Azienda ospedaliera Roma 3.

L'ISS ha esperienze consolidate da numerose attività nazionali (Progetto Ulisse, Progetto SINDIS) ed europee (Progetto ECHI ed ECHIM) nell'identificazione ed utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell'anziano e al monitoraggio dello stato di salute. Nel corso del Progetto l'ISS fornirà consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione dei flussi informativi e all'integrazione delle diverse sorgenti in una procedura standardizzata che possa consentire la comparazione delle analisi e l'identificazione del modello di implementazione a livello dei servizi e dei *setting* assistenziali.

In sintesi le attività comprenderanno:

- Acquisizione dei flussi informativi legati agli specifici ambiti assistenziali e alle condizioni oggetto di indagine
- Centralizzazione dei dati e strutturazione sulla base delle categorie di utilizzo e degli indicatori predefiniti di qualità dell'assistenza (durata degenza, ricovero impropri, incidenza reazioni avverse, autosufficienza all'ingresso e alla dimissione, ecc.).
- Analisi delle banche dati in funzione degli *outcome* del progetto e delle finalità gestionali e di assistenza della popolazione esaminata con possibile articolazione in aggregati informativi adeguati ai criteri di analisi, monitoraggio e *reporting* europei progettati sulla base del criterio di utilizzazione da parte dell'utenza (*user windows*) e relativa agli indicatori acquisiti di qualità dell'assistenza (condizione dell'autonomia personale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione, razionalizzazione della spesa, ecc.).
- Analisi delle banche dati e verifica di fattibilità di incrocio e complementazione con ulteriori dati epidemiologici omogenei relativi ai differenti *setting* assistenziali presi in considerazione dal progetto (fabbisogno assistenziale, impiego mezzi di contenzione, trasferimenti in ospedale per acuti, ecc.).

Piano triennale

Obiettivi primari

- Sperimentare un modello di continuità assistenziale territorio-ospedale-territorio per la gestione dell'anziano fragile che necessita di ricovero. Realizzazione di un'efficace integrazione tra medici di medicina generale e medici ospedalieri specialisti in geriatria in termini di consumo di risorse dirette sanitarie entro sei mesi dalla dimissione (costo complessivo di giornate di degenza, visite MMG e specialistiche, esami di laboratorio e strumentali, utilizzo di servizi territoriali).
- Monitorare il profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica)

relativamente a due delle più frequenti ed invalidanti patologie tra gli anziani: l'ictus e la frattura del femore.

Metodologia

Le attività relative al modello di continuità assistenziale prevedono l'arruolamento di un numero adeguato di anziani fragili da parte di un campione di Medici di Medicina Generale (MMG). E l'attivazione di modalità gestionali che favoriscano la collaborazione diretta e costante tra MMG e geriatri ospedalieri. Le dimensioni del campione saranno orientate a individuare una riduzione del 10% nel consumo complessivo di risorse entro sei mesi da un ricovero ospedaliero. I MMG, previa programmazione dei ricoveri necessari per gli assistiti con i geriatri, collaboreranno attivamente nella gestione clinica del malato e nella programmazione della dimissione e del piano di assistenza individualizzato. Inoltre, nei sei mesi successivi al ricovero, i MMG e i medici ospedalieri geriatri si manterranno in contatto per far fronte ai bisogni del paziente, anche attraverso nuovi accessi ospedalieri in regime di degenza o ambulatoriale. I MMG del gruppo controllo, che saranno mantenuti in cieco rispetto al disegno e alle finalità della ricerca, invieranno i loro pazienti in ospedale, segnalandolo ai ricercatori dello studio, e li seguiranno come avviene nella consueta pratica clinica.

Le attività relative al monitoraggio del profilo assistenziale riguardante l'ictus e la frattura del femore prevedono la preparazione di *flow chart* standardizzati per l'uso dei dati amministrativi e per la loro analisi comparata e integrazione. Si prevede di seguire il paziente in peculiari nodi assistenziali (Pronto Soccorso, Reparti di ammissione, strutture territoriali, MMG, ecc.) garantiti in termini di accesso alle informazioni dal coinvolgimento diretto delle Direzioni Generali delle ULSS partecipanti.

Risultati attesi

Per le attività relative al modello di continuità assistenziale:

- riduzione delle giornate di ricovero durante la prima ospedalizzazione;
- riduzione del numero di riammissioni ospedaliere e delle giornate di ricovero nei sei mesi successivi la prima ospedalizzazione;
- riduzione della mortalità
- riduzione del rischio di declino funzionale durante la degenza ed entro sei mesi dal ricovero;
- miglioramento della qualità di vita dei pazienti
- Aumento del grado di soddisfazione dei pazienti.

Per le attività relative al monitoraggio del profilo assistenziale:

- diminuzione dell'ospedalizzazione a 180 giorni,
- diminuzione della mortalità e della disabilità a 180 giorni
- riduzione della spesa per fratture del femore e ictus
- miglioramento del profilo di cura, della tempestività dell'ospedalizzazione, degli interventi durante la degenza,
- promozione della presa in carico domiciliare con incremento della qualità dei risultati assistenziali.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'Istituto Superiore di Sanità svolge da alcuni anni un'attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui Dispositivi Medici ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i Dispositivi Medici impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento di Tecnologie e Salute come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini prestigio e visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, una fase di studio e modellazione preliminare di sei mesi, cui seguirà un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico-amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti (es. certificazione dei Diagnostici *in vitro*). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, sia infine del contributo di privati accreditati. Infine si auspica che il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca e Attività Editoriali 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.

Piano triennale

I risultati attesi che questa attività prevede di ottenere sono un modello procedurale applicato ad almeno una linea di prodotto come caso concreto di implementazione e verifica, quindi una proposta strutturale per l'attività a regime che prevede le figure professionali necessarie al

mantenimento e all'incremento dell'attività correlate con i continui aggiornamenti comunitari, un progetto di corpo procedurale applicabile ad ogni dipartimento. Si possono ipotizzare i seguenti *output* secondo la seguente temporizzazione (*Kick off* è la data di approvazione economica del progetto):

- Piano di progetto preliminare (bozza) per il sistema organizzativo (tre mesi dal *Kick Off*).
- Piano di progetto implementato su una linea di prodotto con modello dei costi e dei tempi (sei mesi dal *Kick Off*)
- Studio di trasferibilità ad altre linee di prodotto (12 mesi dal *Kick Off*)
- Verifica della trasferibilità su almeno un'altra linea di prodotto (18 mesi dal *Kick Off*)
- Verifica della sostenibilità economica con l'amministrazione dell'ISS (24 mesi dal *Kick Off*)
- Piano dell'offerta e proposta di incremento dell'attività di certificazione dell'ISS (30 mesi dal *Kick Off*)
- Rapporto triennale finale.

Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali

In Italia, in seguito all'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni del 28 settembre 2000 (Atto n. 1031), è attivo un *network* di sorveglianza integrata clinico-epidemiologico e virologico dell'influenza. In periodo interpandemico la sorveglianza virologica è prioritariamente finalizzata all'identificazione delle varianti antigeniche emergenti e al conseguente aggiornamento della composizione vaccinale. Tuttavia, il numero sempre maggiore di casi di influenza aviaria riconducibili al salto di specie con il conseguente rischio di adattamento all'uomo di un virus a potenzialità pandemica, l'emergere di nuovi patogeni a trasmissione aerea quali il SARS-CoV, nonché la necessità di porre la sorveglianza dell'influenza dentro il vasto tema generale della sorveglianza delle virosi respiratorie, richiedono: i) l'implementazione della rete di sorveglianza virologica dell'influenza affinché sia in grado di coprire l'intero territorio nazionale e possa monitorare la circolazione dei virus influenzali in tutte le classi d'età, ii) l'estensione della sorveglianza ai soggetti in contatto con il serbatoio animale, iii) la standardizzazione delle metodologie di rilevamento e caratterizzazione e iv) una diagnostica più rapida e accurata dei *cluster* di polmoniti e influenza-like illness, che potrebbero rappresentare il primo segnale dell'introduzione di un virus emergente o ri-emergente nella comunità.

Piano triennale

L'implementazione dell'attività di sorveglianza prevista dal progetto permetterà una migliore e più precoce attivazione della risposta di sanità pubblica, con particolare riferimento all'emergenza di stipiti pandemici.

La messa a punto di nuove e più rapide metodiche di diagnosi molecolare delle infezioni virali delle vie aeree superiori e inferiori, con particolare attenzione alle forme atipiche di polmonite, permetterà di:

- identificare precocemente agenti etiologici emergenti o ri-emergenti
- contenere e controllare il rischio di diffusione del virus in caso di pandemia

- migliorare il *management* del paziente alla luce delle terapie antivirali disponibili, riducendo il periodo di ricovero e abbattendo il rischio di complicanze
- permettere la messa in atto delle misure di prevenzione delle infezioni a trasmissione aerea, riducendo il rischio di trasmissione intra-ospedaliera di patogeni aerogeni e, quindi, il rischio di complicanze e il periodo di ricovero nei contatti del caso.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca “Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta” costituisce la prima risposta istituzionale per la protezione dei cittadini italiani esposti alla radiazione ultravioletta (RUV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l’evidenza di effetti sanitari;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Piano triennale

La prevenzione dei rischi da eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta è un tema di grande rilevanza sanitaria che dovrà essere ulteriormente sviluppato e arricchito nel nostro Paese anche considerate le raccomandazioni che l’OMS 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 in particolare le apparecchiature abbronzanti e gli archi di saldatura. Si spera di poter disporre di un sistema di monitoraggio della radiazione solare da accoppiare a dosimetri personali ivi includendo anche i dosimetri in grado di misurare l’esposizione oculare.

Prodotti fitosanitari

Nell’ambito degli adempimenti previsti ai fini della semplificazione delle procedure di autorizzazione alla immissione in commercio dei prodotti fitosanitari è stato pubblicato il DPR 290/2001, che prevede due elementi fondamentali:

- abrogazione della Commissione Consultiva, di cui all’art. 20 del DL 17 marzo 1995 n. 194 (Commissione Fitofarmaci), attualmente operativa presso il Ministero della Salute;
- attribuzione all’ISS di buona parte dei compiti precedentemente svolti dalla suddetta Commissione.

Tali compiti, per i quali il Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali stipulerà una

convenzione con l'ISS e, eventualmente, con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

- proporre, in base alla documentazione presentata dal richiedente, la classificazione tossicologica dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre la concessione o il diniego dell'autorizzazione;
- effettuare il controllo analitico, tossicologico, agronomico e dei rischi ambientali, dei prodotti fitosanitari e dei principi attivi in essi contenuti e dei presidi sanitari, anche attraverso l'esame dei dati forniti da richiedenti le autorizzazioni;
- proporre l'eventuale modifica di classificazione dei principi attivi dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre, per ciascun principio attivo e per ciascun prodotto fitosanitario o presidio sanitario, eventuali prescrizioni e limitazioni particolari quali: tipo di formulazione, compatibilità di miscela, natura e caratteristiche delle confezioni e loro contenuti precisando, caso per caso, la massima contrazione dei principi attivi che può essere consentita nel presidio sanitario, l'eventuale colorazione o altro trattamento dello stesso, le indicazioni ed istruzioni particolari da inserire in etichetta e le eventuali misure minime delle indicazioni obbligatorie;
- proporre, per ciascun principio attivo o per associazione di principi attivi, i limiti di tolleranza nei diversi prodotti agricoli e derrate alimentari e l'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta e, per le derrate immagazzinate, tra l'ultimo trattamento e l'immissione al consumo;
- esprimere, in base all'esame della relativa documentazione tecnica, un giudizio sulla effettiva consistenza dei metodi di analisi proposti dalla ditta richiedente per effettuare le determinazioni sia dei principi attivi nel presidio sanitario e prodotti fitosanitari, sia dei residui dei principi attivi e dei loro eventuali metabolici nocivi, secondo quanto richiesto in forza di legge e del presente regolamento;
- scegliere e proporre i metodi di analisi, sia per il controllo dei principi attivi nei presidi sanitari e prodotti alimentari, nel suolo e nelle acque, nonché i rispettivi aggiornamenti;
- provvedere ad effettuare il programma di valutazione delle sostanze attive oggetto di revisione comunitaria, nonché procedere alla valutazione tecnico-scientifica delle domande prodotte ai fini dell'iscrizioni di una sostanza attiva nell'allegato I del DL.vo 17 marzo 1995, n. 194.

Oltre a queste attività, a seguito dell'assegnazione di nuovi compiti e dell'estensione di compiti esistenti, attraverso precisi provvedimenti, l'Istituto svolgerà:

- compiti di certificazione per i dispositivi medici dell'UE;
- controllo delle attività trasfusionali e dei prodotti derivanti dal plasma;
- valutazione e controllo delle sostanze chimiche "esistenti" (regolamento UE 93/793; DPCM 29 novembre 1994);
- collaborazione con il Ministro della Salute per l'individuazione e l'adeguamento dei percorsi diagnostici e terapeutici (art. 1, comma 28, Legge finanziaria 23 dicembre 1996, n. 662);
- collaborazione con il Ministro della Salute allo scopo di acquisire, con l'apporto dell'Osservatorio nazionale sulla salute mentale, i dati relativi all'attuazione della Legge 13 maggio 1978, n. 180, al fine, tra l'altro, di redigere il progetto obiettivo "Tutela della salute mentale", all'interno del PSN (art. 32, comma 5 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449);
- attività relative alla realizzazione dei piani triennali di indagini previste dall'art. 17, comma 4, del DL.vo 194/195, la cui attuazione sarà regolamentata con un DM di prossima emanazione.

Piano triennale

In attesa della definizione circa la modalità di attuazione del DPR n. 290/2001 e della Convenzione mediante la quale competenze della Commissione Fitofarmaci verranno attribuite all'Istituto Superiore di Sanità, quest'ultimo continuerà a svolgere il proprio ruolo nell'ambito della Commissione.

Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe

L'Istituto Superiore di Sanità coordina il Progetto Integrato NeuroproMiSe, finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del Sesto Programma Quadro (FP6) per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico, Priorità tematica: Scienza della vita, genomica e biotecnologie per la salute. Il progetto comprende 19 partecipanti, per un totale di 20 gruppi di ricerca tra cui quattro industrie di biotecnologie, appartenenti a nove paesi europei. Nel suo insieme, il progetto si propone di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie neuroinfiammatorie, con particolare attenzione alla sclerosi multipla (SM), e di tradurle in concetti innovativi validati in modelli preclinici. NeuroproMiSe integra gli studi sui meccanismi molecolari dell'infiammazione e della neurodegenerazione con le tecnologie e i prodotti di partner industriali in una ricerca interdisciplinare e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi composti terapeutici in grado di prevenire i deficit neurologici causati dall'infiammazione.

La SM è una malattia cronica infiammatoria del SNC, ad eziologia sconosciuta, alla quale contribuiscono sia fattori genetici che ambientali. Essa rappresenta la principale causa di disabilità neurologica nei giovani-adulti nel mondo occidentale, con i tassi di prevalenza più elevati riscontrati nell'Europa centrale e settentrionale (> 30 casi ogni 100.000 abitanti). Nonostante la notevole mole di studi clinici e sperimentali sulle cause e sulla patogenesi della SM, le basi genetiche di questa malattia e i complessi meccanismi immunopatologici che sottendono al danno della mielina e dei neuroni sono ancora largamente sconosciuti. Ad oggi, nessuno dei farmaci immunosoppressivi e immunomodulatori approvati per la cura della SM, pur riducendo la comparsa di nuove lesioni infiammatorie nella sostanza bianca, è in grado di bloccare il processo neurodegenerativo responsabile dei deficit neurologici permanenti. Pertanto, lo sviluppo di composti che siano in grado di prevenire la perdita delle cellule neuronali resta uno degli obiettivi prioritari della ricerca biomedica e dell'industria farmaceutica. Il progetto integrato NeuroproMiSe intende promuovere la ricerca europea in questa nuova area di indagine attraverso un programma di ricerca integrato e altamente focalizzato che indaga le basi genetiche e i processi molecolari implicati nella neurodegenerazione su base infiammatoria e utilizza le conoscenze acquisite per sviluppare nuove terapie neuroprotettive.

Piano triennale

Il programma di ricerca è organizzato in quattro sottoprogetti, ciascuno dei quali è suddiviso in pacchetti di lavoro o *workpackages*. Il sottoprogetto "Identificazione" comprende sei *workpackages*, le cui attività nei prossimi tre anni si concentreranno sullo studio dei geni associati con la suscettibilità e la progressione della malattia in modelli sperimentali di SM e neurodegenerazione, e sulla caratterizzazione di analoghi geni in popolazioni di pazienti con

SM. Gli altri tre *workpackages* applicheranno tecniche avanzate per l'analisi del genoma e del proteoma in modelli sperimentali di neuroinfiammazione e neurodegenerazione, al fine di identificare nuovi bersagli molecolari per terapie mirate alla protezione dei neuroni e dei loro prolungamenti assionali, nonché biomarcatori del danno neuronale precoce e tardivo. Il sottoprogetto "Meccanismi" comprende quattro *workpackages* nell'ambito dei quali verranno studiati specifici aspetti della risposta immunitaria innata e adattativa che sottendono alle alterazioni morfologiche e funzionali del tessuto cerebrale in corso di neuroinfiammazione. Questi studi applicheranno tecniche avanzate di indagine quali la generazione di modelli transgenici, la microscopia confocale per lo studio delle interazioni molecolari, e la microdissezione laser per l'analisi dettagliata delle alterazioni molecolari associate a particolari aree e tipi cellulari cerebrali colpiti dal processo infiammatorio. Il sottoprogetto "Validazione" comprende sette *workpackages* e nel suo insieme si propone di sviluppare nuove strategie terapeutiche neuroprotettive sulla base delle informazioni generate nell'ambito dei *workpackages* sopra descritti e di concetti terapeutici innovativi sviluppati dai centri di ricerca afferenti al consorzio in collaborazione con i partner industriali. L'efficacia terapeutica di tali composti verrà validata in modelli preclinici di SM e di altre patologie neuroinfiammatorie. L'utilizzo di tecniche di ingegneria genetica e di nanotecnologie consentirà di generare nuove classi di reagenti che raggiungono più facilmente il SNC e agiscono su tipi cellulari specifici.

Le attività di ricerca svolte dall'ISS si concentrano nel sottoprogetto "*Mechanisms*" con uno studio che indaga il significato patologico di strutture simil-linfoidi (follicoli B ectopici) recentemente identificate nelle meningi di pazienti con SM secondaria progressiva e si propone di sviluppare nuove strategie per bloccare la risposta immunitaria compartimentalizzata nel SNC. L'ISS contribuisce anche al sottoprogetto "Validazione" con studi mirati a comprendere il meccanismo di azione di alcuni composti, generati nell'ambito del consorzio, con attività immunomodulatoria e pro-rimielinizzante.

Nell'ambito del progetto NeuroproMiSe è prevista l'organizzazione di Centri di riferimento per la Neuropatologia, la Genomica e la Proteomica, che forniranno ai partecipanti il supporto scientifico e tecnologico necessario per il corretto utilizzo di queste tecniche e la loro applicazione nell'ambito delle problematiche affrontate. A complemento e supporto delle attività di ricerca, NeuroproMiSe comprende un sottoprogetto "Formazione" che ha come obiettivo la promozione della crescita culturale e l'avanzamento tecnologico dei partecipanti attraverso la programmazione di corsi, *workshop* e scambi di personale tra i gruppi coinvolti.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. 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 ed inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si sottolinea una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e l'allineamento del Programma, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto a una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati a unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. Nel V Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si avvalgono della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è sicuramente un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

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

A. *Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)

- 1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

C. *Call for proposal* - AIDS sociale

- 1) Aspetti psicosociali

Una speciale menzione la merita l'ICAV, l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

Infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italia/USA tra ISS e i *National Institutes of Health* (NIH) - rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello *European HIV/AIDS Prevention Network* (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbiciidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "*AIDS Vaccine Integrated Project*" (AVIP) che riunisce 20 centri da sette paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in Fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

Piano triennale

Coerentemente con quanto avvenuto nei precedenti Programmi AIDS, e in linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS includerà nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

In continuità con gli anni precedenti, il VI Programma Nazionale AIDS sarà organizzato, per entrambe le parti, intramurale ed extramurale, in progetti, secondo la seguente articolazione:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (ICAV)
- Aspetti assistenziali e psicosociali

L'applicazione di metodi epidemiologici adeguati si rende necessaria per ottenere stime accurate sulla diffusione dell'infezione da HIV, in particolare sulla prevalenza e incidenza dell'infezione in specifici gruppi di popolazione, per identificare fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV, per ottenere stime più affidabili del tempo d'incubazione dell'AIDS e dei tempi di sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, per stimare l'effetto delle terapie anti-retrovirali e per valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione. A tale scopo il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS" finanzia proposte relative a studi osservazionali di tipo *cross-sectional* e longitudinale. Particolare enfasi sarà inoltre riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Nonostante i progressi ottenuti nel campo degli studi sull'eziopatogenesi dell'HIV/AIDS, c'è ancora molto da conoscere sui meccanismi di infezione della cellula da parte del virus HIV, sulle modalità del rapporto virus/ospite, in particolare sui fattori genetici e immunologici coinvolti nella risposta immune all'infezione da HIV. Il Progetto 2, "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS" finanzia proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Sono altresì di enorme interesse quelle proposte che mirano a incrementare le conoscenze su come l'HIV determini quella sequenza di alterazioni immunologiche che caratterizzano la storia naturale dell'infezione da HIV, fino al manifestarsi dell'AIDS conclamato, e su come, d'altro canto, le difese dell'ospite siano efficaci nel contenere l'infezione, almeno nei suoi stadi precoci. Altre aree di ricerca centrali sono quelle concernenti gli studi sui fattori biologici di suscettibilità e resistenza all'infezione da HIV e all'evoluzione in AIDS, e lo studio sul ruolo di fattori cellulari nel prevenire l'infezione o inibire la replicazione del virus.

Il Progetto 3, "Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV" tende a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se si è tentato di focalizzare ulteriormente le proposte su alcuni temi prioritari, quali: i) la terapia dell'infezione acuta/primaria da HIV in rapporto agli effetti sul decorso dell'infezione; ii) la valutazione delle tossicità dei farmaci antiretrovirali, delle interazioni farmacologiche, del monitoraggio terapeutico e delle resistenze; iii) lo studio dei determinanti della risposta clinica e biologica ai trattamenti antivirali e iv) le strategie terapeutiche, innovative, incluse l'immunoricostituzione/immunostimolazione.

I recenti progressi nel settore della terapia antiretrovirale con la loro profonda influenza sull'abbattimento della viremia e sull'immunoricostruzione si sono naturalmente riflessi sull'incidenza e la patologia stessa delle infezioni opportunistiche (I.O) e dei tumori insorgenti nel soggetto infettato. Essi, quindi, pongono le basi per una riconsiderazione degli obiettivi specifici del Progetto 4, "Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV", con riferimento anche alle coinfezioni da HIV e virus epatitici. Tuttavia rimane la continuità con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, atteso che le I.O. ancora causano la maggioranza delle patologie legate all'AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute e che c'è un continuo bisogno di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle I.O. e dei tumori associati all'AIDS.

Nel Progetto 5, "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", l'ICAV continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partner e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell'ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l'HIV/AIDS. Come già avvenuto nel passato e in linea con i Progetti Europei, l'ICAV sarà valutato da *referee* internazionali facenti parte dell'ICAV *Advisory Board*.

Infine, il Progetto 6, "Aspetti assistenziali e psicosociali", è articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. La prevenzione (modelli di informazione, interventi mirati su gruppi di popolazioni con comportamenti a rischio, *counseling* individuale) e le problematiche assistenziali rappresentano i temi di maggior rilevanza. In questo ambito, si ritiene opportuno finanziare anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

Il Programma Nazionale AIDS continuerà come programma annuale negli anni seguenti avvalendosi di bandi specifici. Il Programma sarà revisionato annualmente in base ai risultati ottenuti, alle necessità dettate dall'epidemia, sia in Italia che nei Paesi in via di sviluppo, e alle nuove conoscenze e strategie preventive e terapeutiche messe a punto a livello nazionale e internazionale.

Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero

Si tratta del più importante Progetto nazionale a carattere interdisciplinare co-finanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

- valutare l'incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;
- accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;
- conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e

si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese.

Piano triennale

Nel Piano Triennale è soprattutto prevista l'analisi dei trend degli isolati ospedalieri e delle collegata evoluzione temporale delle resistenze agli antibiotici, allo scopo di definire misure realistiche di controllo delle infezioni ospedaliere calibrate per area geografica e sito, nonché misure di controllo dell'antibioticoresistenza. Il cofinanziamento Ministero della Salute-Pfizer ha garantito la realizzabilità di questa importante iniziativa di sanità pubblica e il previsto mantenimento nel tempo di questa forma integrata di finanziamento potrà garantire il raggiungimento di un quadro di conoscenze sulle infezioni batteriche e sull'antibioticoresistenza in Italia di straordinaria utilità. Corollari del raggiungimento di questo obiettivo sono:

- la disponibilità di un'imponente collezione di batteri responsabili di gravi affezioni nel nostro Paese, con il loro potenziale utilizzo anche da parte dell'Industria farmaceutica per la generazione e il saggio di nuovi farmaci antibiotici;
- la disponibilità di ceppi ben identificati e caratterizzati per le resistenze agli antibiotici: questo consentirà l'utilizzazione da parte di chiunque è interessato a conoscere i meccanismi molecolari dell'acquisizione e del trasferimento delle resistenze;
- la definizione di laboratori periferici particolarmente qualificati nella ricerca, diagnosi e caratterizzazione dei batteri responsabili di gravi malattie;
- la generazione di importanti documenti utili alle Autorità Sanitarie, in particolare al Centro di Controllo delle Malattie, per monitorare e controllare l'emergenza dell'antibiotico-resistenza.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS.

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test *Extreme Drug Resistance*, EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato. L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per il SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei *microarrays*, potrebbe consentire di (a) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e (b) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore kit mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia

mieloide cronica, seminoma ed altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto (II); taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto (II).

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi *target* molecolari coinvolti nei processi di neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite e il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri trial a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

Un aspetto fondamentale dell'intero Programma Oncotecnologico è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso Progetto, sia tra Progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa: ad esempio, il Progetto (I), focalizzato sul test *Extreme drug resistance* nel carcinoma ovarico, fornirà cellule tumorali e cellule normali di controllo per il Progetto (II), che prevede lo studio dei meccanismi molecolari della resistenza chemioterapica e dell'oncogenesi.

Piano triennale

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare nuove ed efficaci terapie anti-tumorali, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il programma prevede di affrontare diverse aree scientifico-strategiche in cinque sottoprogetti multipolari, ai quali afferiscono laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-

universitari. Un aspetto fondamentale dell'intero programma è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso sottoprogetto, sia tra sottoprogetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa.

I sottoprogetti sui diversi aspetti genetici, molecolari e cellulari delle neoplasie si svolgono in parallelo a un sottoprogetto clinico (sottoprogetto I), focalizzato sullo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test *extreme drug resistance*, EDR). Lo studio mira a determinare in maniera conclusiva la capacità del test EDR di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo sottoprogetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato. L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe a evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per il SSN.

Gli altri sottoprogetti si propongono di sviluppare:

Strategie basate sull'analisi della struttura ed espressione genica nelle cellule tumorali, anche mediante l'uso dei *gene arrays*, che consentiranno di (a) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e (b) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livello dei processi molecolari oncogenetici, limitando gli effetti secondari sulle cellule normali (sottoprogetto II).

Studi di biologia cellulare e molecolare che mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali in modelli preclinici, sia attraverso l'impiego di cellule staminali neoplastiche (sottoprogetto III), sia interferendo con la neangiogenesi e il microambiente tumorale (sottoprogetto IVA).

L'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nella terapia delle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto (sottoprogetto IVB).

L'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di Bcl2 nei linfomi follicolari a cellule B: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche per l'applicazione clinica (sottoprogetto V).

Un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in una serie di studi *in vitro* e *in vivo* (sottoprogetto VI).

Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono:

- Promozione dell'allattamento al seno
- Incremento della percentuale di allattamento precoce al seno (entro le 24 ore)
- Incremento delle percentuale di allattamento al seno al terzo mese, al sesto mese, nel dodicesimo mese.

Saranno previsti vari messaggi informativi (manifesti, adesivi ecc.), da distribuire nei consultori familiari al fine di raggiungere le fasce di popolazione interessate. La popolazione bersaglio è rappresentata da: donne in gravidanza, puerpere, coppie e famiglie, operatori sanitari: ostetriche, medici, infermieri, ecc.

Lo scopo del progetto è quello di rilanciare in positivo la pratica dell'allattamento al seno secondo il modello raccomandato delle istituzioni (OMS, Unicef, accademie e società scientifiche)

Piano triennale

Nell'ambito dell'attività di consulenza per l'implementazione e valutazione di programmi strategici sul Progetto Obiettivo Materno Infantile in corso di svolgimento e di avvio in alcune ASL interessate (almeno cinque in Puglia) si curerà con particolare rilievo la implementazione di progetti operativi di promozione dell'allattamento al seno mediante l'offerta attiva di corsi di accompagnamento alla nascita, la riqualificazione delle attività nei centri nascita e l'offerta attiva del sostegno all'allattamento in puerperio con l'obiettivo di aumentare la prevalenza dell'allattamento al seno in modo esclusivo o completo a tre e a sei mesi e, in associazione ad altri alimenti al nono mese.

Il sistema di valutazione, attraverso l'impiego di questionari informatizzati somministrati ai tempi indicati a coorti di nati permetterà di stimare i fattori associati alla persistenza dell'allattamento al seno o alla sua interruzione.

In tale ambito verranno effettuate le valutazioni di impatto dei corsi di formazione di formatrici per la promozione *in service* e *pre service* per le categorie, *in primis* le ostetriche, impegnate nell'attività di *counselling* sulla promozione, protezione e sostegno dell'allattamento al seno.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale, come punto di incontro delle componenti del sistema ai fini del miglioramento continuo dell'efficienza, efficacia e qualità delle prestazioni erogate

Il recente DL 19 agosto 2005, n. 191, che attua la Direttiva 2002/98/CE, stabilisce che le Strutture Trasfusionali operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti, la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

Per raggiungere questo obiettivo è di prioritaria importanza la formazione del personale operante nelle strutture trasfusionali, con i rispettivi compiti, su ogni fase del processo trasfusionale: dalla selezione del donatore all'impiego clinico del sangue e degli emocomponenti.

Il Decreto prevede che le Strutture Trasfusionali siano sottoposte a regolari accertamenti ispettivi da parte delle Regioni, e che tali accertamenti siano eseguiti con cadenza biennale. Nell'ambito delle competenze assegnate all'Istituto Superiore di Sanità, si prevede di svolgere formazione nel campo delle ispezioni alle Strutture Trasfusionali, anche al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti e per quelle che si verranno a creare.

Il Reparto di Metodologie Trasfusionali già svolge un ruolo di coordinamento e di formazione nell'ambito del Sistema trasfusionale italiano. L'attività di coordinamento attualmente consiste a) nella raccolta delle informazioni dai Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC) per il monitoraggio continuo della raccolta, lavorazione e distribuzione delle unità di sangue, con l'elaborazione di un documento annuale, il Registro Nazionale e Regionale del Sangue e del Plasma; b) nell'organizzazione di tavoli di lavoro con tutti i CRCC per condividere i nuovi progetti di interesse della Medicina Trasfusionale (Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmesse con la Trasfusione; Programma degli Errori Trasfusionali e delle Reazioni Avverse, nuovo registro, emoscambio) al fine di ottenere un'armonizzazione del sistema trasfusionale nazionale, pur nel rispetto delle autonomie regionali.

Il progetto prevede la preparazione di linee guida e la partecipazione ad ispezioni congiunte. A tal fine è necessario acquisire informazioni sull'attività ispettiva svolta dalle Regioni, in particolare riguardo ai diversi aspetti della gestione della qualità alla base delle verifiche delle Strutture Trasfusionali.

Piano triennale

Nel prossimo triennio il progetto propone di armonizzare i criteri delle verifiche ispettive che le Regioni attuano ai centri trasfusionali, in ottemperanza al DL n. 191, che ha recepito la direttiva 2002/98/CE, affinché si adottino regole comuni sull'intero territorio nazionale. L'unitarietà del sistema trasfusionale sotto il profilo tecnico-scientifico è da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti e per quelle che si presenteranno.

Le Strutture Trasfusionali dovranno essere sottoposte a regolari accertamenti ispettivi con cadenza biennale. Nell'ambito delle competenze assegnate all'Istituto Superiore di Sanità, si prevede di svolgere formazione nel campo delle ispezioni alle Strutture Trasfusionali, anche al fine di armonizzare la conduzione dell'ispezione. È prevista, inoltre, la preparazione di linee guida e di partecipare ad ispezioni congiunte.

Le informazioni acquisite con l'indagine conoscitiva dell'attuale sistema di controllo delle Strutture Trasfusionali hanno messo in evidenza una grande eterogeneità nell'organizzazione dei sistemi ispettivi delle diverse Regioni. Si ritiene pertanto importante fornire agli Assessorati alla Sanità delle Regioni la parte documentale di riferimento sia per la gestione della qualità delle Strutture Trasfusionali, sia per la gestione della qualità dei sistemi ispettivi stessi.

Tale documentazione comprenderà: normativa nazionale di riferimento; direttive e raccomandazioni europee sulla qualità e sicurezza del sangue umano e dei suoi componenti; linee guida europee per le ispezioni dei centri di raccolta del plasma. Questo ultimo documento verrà inviato a titolo puramente conoscitivo poiché si riferisce alla realtà nord europea che prevede la raccolta del plasma in poche strutture pubbliche e private, non inserite in una realtà ospedaliera come le numerose Strutture Trasfusionali italiane.

S'intende organizzare corsi di formazione per Ispettori nei Servizi di Medicina Trasfusionale. Ciò ha il fine di garantire un'omogenea formazione sul territorio nazionale degli ispettori nominati dalle Regioni a condurre verifiche ispettive nei Servizi operanti nell'ambito della Medicina Trasfusionale.

Si propone, infine, alle Regioni un progetto di valutazione-miglioramento dei loro sistemi ispettivi che potrà consistere nella verifica del loro sistema di qualità (organigramma e responsabilità, gestione della documentazione, procedure operative, ecc.) o nella verifica su campo della conduzione dell'ispezione.

Alle Regioni che non si siano organizzate autonomamente a svolgere verifiche ispettive alle Strutture trasfusionali entro i termini previsti dal Decreto legislativo n. 191, si propone di

realizzare, in collaborazione con loro funzionari, ispezioni congiunte sia per verificare che i requisiti minimi in termini di sistema di qualità siano soddisfatti, sia per programmare eventuali adeguamenti.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Dall'inizio dell'epidemia al 31 dicembre 2004, in Italia sono stati notificati oltre 54.000 casi di AIDS con un tasso di letalità del 63,0%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,3% nel 2004). L'età media alla diagnosi dei casi adulti è in aumento sia tra gli uomini che tra le donne (nel 1985 era 29 anni per i maschi e 24 anni per le donne, nel 2004 rispettivamente 34 e 32 anni). Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia. La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 57,5% nel 2004) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 20,0% nel 2004). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) al 31 dicembre 2004 sono stati 741 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Circa il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 17,5% nel 2004).

Dalla prima metà del 1980 il Registro Nazionale AIDS ha rappresentato la pietra miliare per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia di AIDS/HIV e per attivare programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e all'analisi periodica dei dati sui nuovi casi di AIDS, nonché alla pubblicazione e diffusione degli stessi tramite un rapporto semestrale. Un rappresentante del COA partecipa periodicamente 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 (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Negli ultimi anni, l'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. Rispetto agli anni '80, infatti, i pazienti sieropositivi sperimentano oggi un periodo asintomatico e di benessere molto prolungato e una migliore qualità della vita. Questo spiega perché non sia più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma sia necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione dell'HIV nel nostro Paese. Questa analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV attivi in sette regioni/province italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA.

Il registro nazionale AIDS è un'attività specifica del COA, che provvede alla gestione delle schede di notifica dei casi nonché alla pubblicazione di rapporti sull'andamento dell'epidemia. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale (fino al 1998 trimestrale) dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. I dati del RAIDS vengono inoltre inviati presso il centro europeo di Parigi ove viene coordinata la sorveglianza europea per il monitoraggio dell'infezione HIV/AIDS.

Piano triennale

Il Registro Nazionale AIDS fornirà i dati per uno studio sistematico del ritardo di notifica dei casi, permettendo di correggere il trend e di fornire dati maggiormente accurati e aggiornati.

Verrà attivata una 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.

Verranno studiate le cause alla base di un ritardo di accesso alla diagnosi di AIDS e alle relative cure.

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

Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Sulla scorta dei dati dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV verranno sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV, per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV e per prevedere l'andamento futuro della epidemia in Italia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del registro e la qualità dei dati riportati.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli assuntori di ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (G.U. serie generale - n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 che sottopone a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità. In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/7/1994

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per

L'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale. La CUF ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi a totale o a parziale rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (classi A e B), che vengono periodicamente aggiornate. Attualmente sono in vigore le note CUF/AIFA 2004 (Bollettino d'Informazione sui Farmaci-AIFA-Ministero della Salute, Anno XI N. 3-4 2004) che, relativamente alla prescrizione di medicinali a base di ormone della crescita, con la nota 39 stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e il flusso di informazioni sulle prescrizioni effettuate alle autorità regionali e da queste, annualmente, all'Istituto Superiore di Sanità, che si fa carico della "sorveglianza epidemiologica nazionale".

Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, quindi, si pone le seguenti finalità:

- stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo-dipendente nella popolazione italiana;
- valutare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH;
- condurre il follow-up al fine di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento;
- valutare gli aspetti epidemiologici e clinici nei pazienti GH-trattati

Piano triennale

L'attività del Registro Nazionale sarà la sorveglianza epidemiologica nazionale del trattamento con ormone somatotropo come previsto dalla normativa vigente. A tale scopo si prevede di coordinare la completa informatizzazione dei Registri Regionali al fine di ottenere un flusso di segnalazioni costante, esauriente e diffuso da tutto il territorio nazionale. In questo modo sarà possibile ottenere ed elaborare dati statistico-epidemiologici relativi alle prescrizioni di tale farmaco a livello nazionale, in grado di fornire informazioni sulla reale incidenza di tale trattamento e l'aderenza alle norme di prescrizione. Sarà, inoltre, pianificata e iniziata un'attività di ricerca che coinvolgerà centri clinici specialistici interessati all'argomento.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Progetto "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree geografiche rappresentative del Paese in particolare di calcolare i tassi di attacco e la letalità, di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta e di studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche.

Piano triennale

Pur con le criticità espresse, il Progetto Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha dimostrato la fattibilità di un sistema di sorveglianza degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari nella comunità, basato sull'appaiamento delle schede di dimissione ospedaliera con le schede di morte e la validazione campionaria al fine di ottenere il valore predittivo positivo dei codici principali di dimissione e di decesso. Sono stati recentemente pubblicati (*Circulation* 2003; 108: 2543-2549) i nuovi criteri per la definizione

epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta e c'è un dibattito in letteratura sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. Le domande di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari sono: per gli eventi coronarici "che modificazioni del valore predittivo positivo dei singoli codici principali di dimissione ospedaliera e di morte ci sarebbero se si applicassero i nuovi criteri diagnostici?"; per gli eventi cerebrovascolari "che incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?"

Dato che le domande di ricerca sono specifiche, il sistema viene tarato su una casistica ospedaliera, considerando che è necessario valutare gli stessi casi con due sistemi diversi: i criteri tradizionali di validazione *versus* i nuovi nel caso degli eventi coronarici acuti e la codifica al momento del ricovero, con strumenti aggiuntivi (scala dell'ictus dell'NIH), verso quella da cartella clinica archiviata nel caso degli eventi cerebrovascolari acuti. È in corso di realizzazione la scheda di raccolta informatizzata per evento coronarico da validare secondo i nuovi criteri diagnostici.

Per il prossimo triennio è previsto anche la riattivazione delle aree del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (1998-99 *vs* 2004-05) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio/sindrome coronaria acuta, ictus). La metodologia applicata è standardizzata e validata dalla precedente esperienza, in modo da permettere il confronto. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi consecutivi, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e valutarne la letalità.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipoptiroidei Congeniti (RNIC) è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di screening e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con Ipoptiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 9/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'Istituto Superiore di Sanità.

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. Nel mondo un neonato su 3000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa uno su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute a un *deficit* congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco

costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante l'esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4 attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'IC).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti. Il Registro infatti, è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da IC identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo dell'IC e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale,
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso,
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a due-tre anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con IC).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro infatti si sono originati studi multicentrici mirati all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per la patologia. Inoltre, grazie alla attivazione di una banca biologica associata al Registro, che raccoglie il DNA dei bambini con IC, dei loro genitori e in alcuni casi dei fratelli, sono attualmente in corso studi molecolari mirati alla individuazione di nuovi geni candidati che possano aiutare a spiegare le cause delle forme disgenetiche di ipotiroidismo congenito.

Piano triennale

Per ciò che riguarda la programmazione a medio termine delle attività connesse al Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, questa verrà focalizzata allo studio della relazione tra carenza iodica ambientale e Ipotiroidismo Congenito (IC).

In molti paesi del mondo, tra cui l'Italia, lo iodio è presente in quantità così esigue nel suolo, nelle acque e negli alimenti che il fabbisogno minimo giornaliero necessario per una normale attività tiroidea non può essere soddisfatto. La carenza iodica compromette la funzione tiroidea e si traduce in quadri morbosi le cui manifestazioni variano in funzione del periodo della vita interessato da questo deficit.

La gravidanza, l'età neonatale e le fasi iniziali di crescita infantile sono le condizioni in cui la richiesta tissutale di ormone tiroideo è massima. Per questo motivo il fabbisogno di iodio e il *turnover* dello iodio intratiroideo sono molto superiori rispetto alle altre fasi della vita. In condizioni di carenza nutrizionale di iodio alcuni neonati, e soprattutto quelli pretermine, mostrano una difficoltà funzionale nella produzione giornaliera di tiroxina. Tale difficoltà si traduce, a seconda dell'entità della carenza iodica, in un aumento di dimensioni della tiroide, in una ipertireotropinemia transitoria associata a livelli sierici normali di tiroxina, o a vero e proprio ipotiroidismo neonatale prevalentemente transitorio. È stato accertato che la frequenza di ipotiroidismo neonatale transitorio è quasi otto volte più elevata in Europa che non in Nord America, dove l'apporto nutrizionale di iodio è adeguato. Tuttavia anche la frequenza di IC permanente sembra essere influenzata dalla carenza iodica ambientale. Infatti l'incidenza dell'IC in Italia (1:2700 nati vivi) è maggiore di quella (1:4000) osservata negli Stati Uniti, in Canada e in Giappone (1:5000), dove l'apporto nutrizionale di iodio è pienamente adeguato, supportando fortemente l'ipotesi di uno stretto rapporto tra carenza iodica ed elevata frequenza di IC.

Importanti avanzamenti sono stati effettuati negli ultimi anni nella comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella morfogenesi e nella ormonogenesi tiroidea. In particolare, le forme di IC con ghiandola in sede sono attribuibili a mutazioni a carico di geni che intervengono nei processi che portano alla sintesi ormonale. È possibile ipotizzare quindi, l'esistenza di varianti proteiche con alterazioni funzionali anche minime che, in condizioni di sufficiente apporto iodico, sarebbero completamente silenti dal punto di vista fenotipico, ma che in condizioni di carenza iodica relativa, possano associarsi ad un fenotipo di IC lieve (con ghiandola in sede). L'individuazione di questo tipo di varianti dovute a possibili mutazioni in geni implicati nella ormonogenesi, potrebbe contribuire a spiegare le notevoli differenze di incidenza dell'IC osservate nelle diverse aree geografiche.

Si prevede quindi, di valutare l'incidenza di forme permanenti e transitorie di IC in Italia in relazione alla carenza iodica ambientale e di stimare il rischio genetico per le forme di IC con ghiandola in sede.

Registro nazionale della legionellosi

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffuse soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qual volta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai

Servizi di Igiene pubblica delle Regioni, contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

- monitorare la frequenza di legionellosi in Italia, sia dal punto epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;
- identificare eventuali variazioni nei trend della malattia;
- identificare tempestivamente *cluster* epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

Esiste inoltre un programma di sorveglianza internazionale (*European Working Group for Legionella Infections, EWGLI*) che ha preso l'avvio nel 1986, coordinato fino al 1993 dal *National Bacteriology Laboratory* di Stoccolma e successivamente dal *Public Health Laboratory Service (PHLS), Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC)* di Londra al quale aderisce anche l'Italia.

Tale programma raccoglie informazioni relative ai casi di malattia dei legionari associati ai viaggi internazionali che si verificano nei cittadini di 24 Paesi europei attualmente partecipanti al programma.

I dati più recenti relativi agli anni 1997-2004 sono disponibili nei relativi Notiziari dell'Istituto Superiore di Sanità sulla legionellosi in Italia. Gli ultimi dati disponibili (2004) sostanzialmente confermano i trend degli anni precedenti con 604 casi registrati, di cui 552 sono stati confermati. I dati del 2005 sono in fase di elaborazione

Piano triennale

Il Piano triennale prevede semplicemente la prosecuzione e l'implementazione di tutte le attività previste nel registro nazionale, con un'attenta valutazione dei trend della malattia nonché dell'efficacia delle misure previste nelle linee-guida e nelle attività dei laboratori di riferimento regionali e nazionale presso l'ISS. Il Progetto anche prevede attività di formazione con ripetuti cicli di certificazione della qualità dei laboratori periferici. L'adozione di tutte le misure previste, insieme all'attuazione delle attività di sorveglianza approvate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute, dovrà consentire un controllo adeguato della legionellosi con il mantenimento dei casi entro la soglia di <2/100.000 abitanti, in genere ritenuta non ulteriormente abbattibile per un batterio ambientale, se non una loro riduzione, accoppiata ad una significativamente migliorata diagnosi microbiologica in termini di rapidità e qualità sul territorio nazionale, e conseguentemente, una miglior prognosi.

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'Istituto Superiore di Sanità per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo (TSE) su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la

definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Olanda, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) in Gran Bretagna e successivamente in altri paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i casi sospetti di TSE dell'uomo: i casi di MCJ sporadica, i casi iatrogeni di MCJ, le forme genetiche (questi casi includono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, e la insonnia fatale familiare) e i casi di vMCJ.

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali la vMCJ, la MCJ e sindromi correlate sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante di MCJ
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test)

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n. 118 G.U. n. 75 del 31/03-2003.

Piano triennale

Nel triennio sono state programmate le seguenti attività:

- partecipazione in qualità di *contact point* alla sorveglianza obbligatoria della variante della MCJ tramite il *Surveillance Network* europeo per le malattie a denuncia obbligatoria, progetto “EUROCJD”;
- collaborazione al progetto di ricerca europeo sulla sorveglianza della MCJ e sindromi correlate”EUROCJDR”;
- utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- utilizzazione del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica: questo progetto implica la richiesta dell’invio delle immagini di RMN all’ISS da parte delle direzioni sanitarie dei centri segnalatori e la valutazione degli esami da parte dei neurologi del Registro;
- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- i casi, con età all’esordio inferiore a 50 anni, laddove possibile, saranno visitati personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, e con somministrazione ai pazienti o a i loro parenti di un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- richiesta alle Direzioni Sanitarie dei centri segnalatori dell’invio all’ISS dei tracciati elettroencefalografici dei casi segnalati e valutazione da parte dei neurologi del Registro,
- estensione della somministrazione del questionario epidemiologico ad una popolazione di controllo adattata per età e sesso ai casi di MCJ già sottoposti al questionario per l’analisi statistica dei fattori di rischio;
- se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul *liquor* e sul sangue queste analisi (test per la proteina 14-3-3 e sequenza dell’intero gene della PrP) verranno eseguiti in ISS;
- messa a punto di nuovi test diagnostici sul *liquor* e sul plasma dei pazienti;
- coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l’esame neuropatologico;
- elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell’ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCJD.

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), svolgerà diverse attività:

- censirà i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censirà gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglierà i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglierà 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;
- eseguirà studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere.

La raccolta dati avverrà attraverso l'utilizzo di diversi strumenti offerti ai centri di PMA, tra cui un sito web all'interno del portale dell'ISS dove verranno raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre è stato messo a punto un *software* di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che faciliterà la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti verranno 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 verrà svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Piano triennale

Presentazione nazionale del Registro presso l'ISS.

Implementazione e completamento del *software* attivo nei centri di PMA che lo hanno adottato. Completamento del sito internet del Registro Nazionale PMA.

Completamento della raccolta dati per l'iscrizione al Registro.

Realizzazione materiale informativo con diversi tipi di *target*: operatori, cittadini coppie che accedono alla PMA.

Avviamento e completamento della raccolta dati sui cicli di trattamento di PMA effettuati annualmente.

Valutazione delle indagini qualitative svolte sui bisogni informativi delle coppie e successiva produzione di materiale informativo *ad hoc*.

Inizio di studi di follow-up sui nati dall'applicazione delle tecniche di PMA.

Avviamento e implementazione della campagna di informazione sul registro.

Presentazione dei dati nazionali al Registro Europeo

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

La normativa vigente in materia trasfusionale prevede che, allo scopo di definire un piano di produzione e distribuzione di sangue, emocomponenti ed emoderivati necessari per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale, ogni Regione istituisca un flusso informativo stabile coordinato a livello nazionale e collegato con il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, attraverso una rete informatica nazionale dedicata all'autosufficienza e sicurezza del sangue, mediante la quale sono gestiti dati di base (donatori, donazioni, caratteristiche del sangue donato, distribuzione del sangue e dei suoi prodotti, ecc.) e dati derivanti da elaborazioni regionali e centrali (emoscambio, consumi, stato di salute della popolazione dei donatori, ecc.). Tali dati, raccolti dalle Strutture Trasfusionali devono pervenire ai Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC) e da questi trasmessi all'Istituto Superiore di Sanità, per consentire il monitoraggio del sistema, la programmazione regionale e nazionale e, se necessario, la redistribuzione delle risorse sul territorio.

Vista la complessità delle attività e il numero di strutture esistenti sul territorio, che non ha uguali in Europa, l'informatizzazione dei flussi informativi può dare un beneficio particolarmente importante sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

Il Registro è attualmente basato su un questionario definito per Decreto Ministeriale compilato annualmente dai Responsabili di ogni Strutture Trasfusionali e trasmesso al proprio CRCC (o all'Ufficio Regionale competente). È costituito essenzialmente da due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori, delle unità sangue e del plasma; la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio). Il questionario viene compilato dal responsabile di ogni centro o servizio trasfusionale e inviato al CRCC, che provvedono a validarlo e a trasmetterlo all'ISS. L'ISS prepara un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN e diffuso a tutte le strutture interessate. Il trasferimento del Registro in rete permetterà l'immissione e l'invio immediato dei dati da parte delle Regioni consentendo un monitoraggio continuo del Sistema trasfusionale italiano.

Piano triennale

Il programma per il prossimo triennio prevede la riformulazione delle voci contenute nel registro per adeguarle alle nuove tecnologie utilizzate per la raccolta delle unità di sangue.

Devono essere aggiornate e meglio specificate le voci relative alle categorie dei donatori, in modo da evitare errori di interpretazione, e inserite quelle dei donatori sospesi dalla donazione, distinte in base alle motivazioni.

L'inserimento delle informazioni sui candidati donatori e sul loro ritorno come nuovi donatori permetterà di valutare quale perdita di donatori nuovi si avrebbe se tale procedura venisse introdotta diffusamente.

Il questionario relativo alle lavorazioni sarà aggiornato sulla base delle nuove tecnologie impiegate per la preparazione degli emocomponenti e dei prodotti preparati per particolari pazienti. La raccolta di queste informazioni è importante anche per consentire di rispondere in maniera adeguata ai questionari europei (Consiglio d'Europa).

Il Registro costituisce per molte regioni lo strumento principale di monitoraggio delle attività delle Strutture Trasfusionali. Il Gruppo di lavoro ha quindi ritenuto importante ampliare alcune sezioni, in particolare la sezione relativa ai controlli di qualità che devono essere effettuati dalle Strutture Trasfusionali sui singoli emocomponenti e l'attività dei Comitati del Buon Uso del

Sangue (frequenza delle riunioni, coinvolgimento di tutti i clinici interessati alla trasfusione, invio del rapporto annuale alla Regione). Questi ultimi, istituiti dal 1995 presso tutte le aziende ospedaliere, costituiscono il punto di incontro tra la struttura che raccoglie e distribuisce il sangue, i reparti che utilizzano la terapia trasfusionale e tutte le altre figure professionali coinvolte (infermieri, associazioni dei donatori e dei pazienti). I Comitati del Buon Uso del Sangue, pur essendo stati istituiti nel 90% delle Aziende Ospedaliere, non hanno negli anni passati svolto l'attività a cui erano preposti e pertanto la richiesta di nuove informazioni inserite nel nuovo questionario del registro nazionale e regionale del sangue e del plasma diviene un elemento fondamentale di verifica e di promozione del loro funzionamento.

I sistemi informatizzati di raccolta dati delle Strutture Trasfusionali sono eterogenei. Verranno considerati i diversi sistemi gestionali oggi utilizzati dalle Strutture Trasfusionali per poter disegnare un sistema di interfaccia che consenta il trasferimento dei dati dalla Struttura al *software* del Registro Nazionale, attraverso i rispettivi CRCC.

Il progetto prevede il trasferimento su web del Registro, obiettivo che renderà possibile disporre dei dati in tempi più rapidi, consentendo una migliore programmazione della raccolta e degli scambi sulla base dei fabbisogni regionali e nazionali.

Registro nazionale gemelli

L'approvazione del progetto "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli", finanziato dal Ministero della Salute nell'anno 2000, ha permesso di avviare il progetto denominato "Registro Nazionale Gemelli" (RNG www.gemelli.iss.it) con l'obiettivo principale di utilizzare i dati gemellari per evidenziare e analizzare i fattori ereditari e ambientali che contribuiscono all'espressione fenotipica di un certo carattere, normale e/o patologico.

La costituzione del registro nazionale dei gemelli in Istituto ha permesso la partecipazione dell'ISS al *network* dei registri europei dei gemelli (GENOMEUTWIN), che costituisce uno dei centri di eccellenza per la Genomica in Europa e si propone di combinare le informazioni epidemiologiche e genetiche relative a patologie comuni, definire il "profilo genetico" implicato nelle varie condizioni, identificare le interazioni tra genotipo e ambiente, e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

Il Registro nazionale gemelli (RNG) arruola coppie di gemelli volontari monozigoti e dizigoti 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.

Piano triennale

Data l'ampia rete di collaborazioni (nazionali e internazionali) che si è andata costituendo, le attività del registro saranno focalizzate allo studio delle patologie autoimmuni e endocrino metaboliche e alla salute mentale.

Registro nazionale malattie rare

Le caratteristiche proprie delle malattie rare (MR), le problematiche connesse agli aspetti preventivi, diagnostici, terapeutici e più in generale assistenziali, comportano un impegno notevole di risorse umane, tecnologiche e finanziarie.

In questo contesto è pertanto evidente il ruolo dell'approfondimento epidemiologico, in senso descrittivo e analitico, quale indispensabile presupposto per programmazione, organizzazione e gestione dei servizi sanitari.

L'istituzione all'Istituto Superiore di Sanità del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) (DM n. 279/2001, G.U. n. 160, 12 luglio 2001, Suppl. Ord. n. 180/L) ha lo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia e relativa distribuzione sul territorio) utili a definire le dimensioni del problema e alla programmazione nazionale e regionale di interventi di sanità pubblica.

Il RNMR si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di MR e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliera e i certificati di assistenza al parto). Altri obiettivi sono: identificare possibili fattori di rischio; supportare la ricerca clinica; valutare i tempi di latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi; promuove il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici.

In particolare, il RNMR permette di:

- ampliare la finestra di osservazione e aumentare le conoscenze sulla storia naturale delle malattie rare;
- migliorare le conoscenze sulla diagnosi, trattamento e assistenza;
- realizzare e rafforzare una rete di collaborazioni tra i soggetti coinvolti.

Piano triennale

Le attività del RNMR previste nel triennio 2006-2008 consistono nel continuare la raccolta e l'elaborazione dei dati epidemiologici, provenienti dai Presidi regionali della Rete Nazionale Malattie Rare.

Il Registro ha previsto lo sviluppo di sistemi informatici per la raccolta massiva di dati dai Presidi e dai Centri di Riferimento Regionali, attraverso l'aggiornamento del *software* per l'invio di dati mediante la rete web. I dati epidemiologici forniti dall'attività del RNMR saranno utilizzati al fine di ottenere indicatori dello stato di salute della popolazione italiana.

Inoltre, i dati del RNMR contribuiranno a fornire informazioni a livello europeo nell'ambito di due progetti: a) Progetto Europeo EUGLOREH 2007 "Preparazione di rapporto globale sullo stato di salute dell'Unione Europea" (progetto finanziato dalla Commissione europea e coordinato dal Ministero della Salute) e b) *Network of Public Health Institutions of Rare Diseases* (NEPHIRD), progetto finanziato dalla Commissione europea e coordinato dall'ISS.

SARS

Il progetto di ricerca "Lotta alla SARS", finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi ad un'eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i Coronavirus, francamente trascurato nel nostro paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di

ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

Piano triennale

Il Progetto SARS sarà concluso, per gli aspetti diagnostici e terapeutici entro il 2006 o al massimo entro la metà dell'anno successivo.

L'unico aspetto che avrà ancora una prospettiva triennale è quello riguardante la produzione e la caratterizzazione ulteriore di antigeni ricombinanti ai fini vaccinali, con la verifica della capacità protettiva dei candidati vaccinali ottenuti. Queste attività saranno svolte in collaborazione con la Ditta Chiron (Novartis) di Siena, in base ad uno speciale finanziamento del Ministero della Salute.

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 ed il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Obiettivi specifici

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

Metodo generale

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine ad hoc per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute al momento dell'adesione.

Piano triennale

Nel triennio 2006-2008 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta. Sono inoltre previste modifiche al sistema di raccolta dati e studi su argomenti specifici.

1) Procedura di inserimento schede tramite web.

Costruzione di un sistema informatizzato che permetta di inserire i dati relativi ai questionari SEIEVA attraverso un apposito sito web. Questo sistema permetterà di ricevere i dati in tempo reale e, attraverso i grafici e le tabelle previste dal sito, permetterà di evidenziare tempestivamente eventuali focolai epidemici.

2) Sorveglianza e controllo delle epatiti fulminanti.

L'epatite fulminante è un evento grave esitante talvolta nella morte del paziente. L'obiettivo principale dello studio è quello di effettuare, in queste epatiti a decorso grave, un'analisi conoscitiva dettagliata dei fattori virali e dell'ospite. Lo studio prevede quindi, oltre al questionario sui fattori di rischio, la raccolta di materiale biologico (siero, cellule ematiche, tessuto epatico).

3) Sorveglianza dei casi di epatite acuta B in soggetti vaccinati per epatite B.

L'obiettivo principale dello studio è quello di procedere alla caratterizzazione virologica, attraverso l'analisi molecolare degli isolati virali, dei casi di epatite acuta B in soggetti che abbiano ricevuto in precedenza dosi di vaccino anti-epatite B, al fine di definire il ruolo svolto, nell'insorgenza di tali infezioni, dai mutanti virali dell'antigene di superficie. Si prevede che tale studio possa contribuire a definire meglio il ruolo esercitato dalla pressione immunologica nell'insorgenza di mutanti virali e fornire importanti addizionali informazioni sulla validità e quindi il controllo delle campagne vaccinali anti-epatite B.

4) Sorveglianza e caratterizzazione clinica, sierologica e molecolare delle epatiti acute B sintomatiche.

Mentre relativamente alle infezioni croniche da HBV vi sono numerosi dati sulla correlazione tra caratteristiche sierologiche e virologico-molecolari, da una parte, e decorso clinico e risposta terapeutica, dall'altra, assai scarsi sono i dati analoghi disponibili per le epatiti acute B. Lo studio, pertanto, si propone, attraverso la raccolta di dati clinico-epidemiologici e siero da circa 200 casi incidenti consecutivi di epatite acuta B sintomatica, di valutare: a) l'incidenza dei mutanti "e-minus" e "S", la durata della viremia e il genotipo prevalente nelle nuove infezioni acute; b) l'andamento dei marcatori sierologici di infezione acuta nel corso della malattia; c) l'eventuale correlazione esistente tra caratteristiche virologiche e sierologiche e il decorso dell'infezione.

5) Studi su problemi specifici utilizzando i dati routinari del SEIEVA.

Epatite Delta: Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, verrà eseguita una elaborazione per descrivere l'andamento dell'epidemiologia dell'epatite Delta in Italia negli ultimi dieci anni.

Epatite A negli omosessuali: In questi ultimi anni sono stati segnalati in Europa diversi focolai di epatite A tra gli omosessuali. Il SEIEVA rileva, per ogni caso di epatite virale, il fattore di rischio "rapporti con persone dello stesso sesso", ed effettivamente sono stati rilevati casi di epatite A con tale fattore in anamnesi, nel corso del 2006 si cercherà di quantificare e studiare bene il fenomeno per verificare se sono rilevabili *cluster* anche in Italia o ci siano stati comunque significativi aumenti di incidenza.

Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali che gli vengono attribuiti, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Dipartimenti e dei Servizi fornendo un'evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ). Tale Sistema - definito e controllato in maniera dinamica - è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e di prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del *modus operandi* del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nei controlli ufficiali.

Questo processo, tuttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di Lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei Laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli *audit* annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il Responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della Qualità dal Presidente dell'Istituto;
- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard e altri documenti della Qualità per la gestione e il controllo del Sistema.

Piano triennale

L'ISS, nell'adempimento dei propri compiti istituzionali è sempre più frequentemente chiamato a dover documentare la propria attività nel senso che deve dimostrare, oltre alle proprie capacità tecniche; il rispetto procedurale del proprio comportamento alle norme. Inoltre è sempre più frequente la richiesta, e in alcuni casi, l'imposizione, che l'Istituto si accrediti secondo uno degli schemi internazionali, al minimo nel settore delle proprie attività di controllo. Tale richiesta è sempre più pressante, specialmente da parte della Commissione Europea, e di conseguenza alcune strutture dell'Istituto hanno iniziato il percorso, anche se in maniera autonoma e disomogenea. Il risultato sarebbe stato certamente molto più brillante ed economico se l'Istituto fosse stato già dotato di una struttura per la gestione del Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ); infatti i Dipartimenti, i centri Nazionali e i Servizi sarebbero stati già dotati di opportune strutture e procedure definite e omogenee sotto il controllo centrale di tale struttura e quindi accreditabili senza nessun particolare sforzo organizzativo e gestionale. Nel precedente Piano Triennale sull'argomento era stata progettata l'intera struttura e si sono fatti sforzi notevoli che hanno portato ad un certo numero di brillanti risultati. Purtroppo la struttura centrale di controllo che era l'ultima fase propedeutica della realizzazione e la cui ufficializzazione era essenziale per dare rilevanza interna ed esterna all'intero progetto e a dare il necessario sostegno operativo per il raggiungimento degli obiettivi, non è stata realizzata e quindi il progetto è rimasto privo della sua logica conclusione. Tenendo conto che - la necessità strategica dell'implementazione da parte dell'Istituto di un SAQ è indubitabile e sempre meno procrastinabile, in riferimento ad esempio all'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS tra gli altri compiti attinenti alla sanità pubblica, quale, a solo titolo di esempio, quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione dei dispositivi medici e dei loro produttori - il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti dalle norme tecniche a cui si ispira - l'attività connessa alla gestione di un SAQ è fondata su innovazione e manutenzione all'inizio dell'applicazione del sistema l'attività è più progettuale e innovativa mentre poi l'attività migra da quella innovativa a quella di manutenzione fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra le due componenti; tale attività richiede un certo numero di persone e di mezzi dedicato esclusivamente a tale attività - che la creazione di una struttura centralizzata per la gestione coerente e omogenea del sistema stesso è una fase obbligata e non eliminabile nel caso che si voglia, poiché non è altrimenti pensabile, che l'Istituto presenti un aspetto procedurale equivalente nelle proprie attività di controllo, il precedente progetto deve essere messo necessariamente in una fase di *standby*, in attesa della definizione della struttura stessa. Nel frattempo, poiché in ogni caso, è costantemente sollecitata dai vari Dipartimenti, Centri Nazionali e Servizi la consulenza e la collaborazione nel campo delle normative tecniche alla base della Assicurazione della Qualità e

dell'Accreditamento sembra opportuno che, anche se in tono minore, l'attività connessa all'Assicurazione della Qualità sia mantenuta operativa utilizzando le risorse, anche se non a tempo pieno e non sufficienti che sono state utilizzate finora. Questa scelta farà inoltre sì che, quando le condizioni generali dell'Istituto lo permetteranno, la realizzazione della struttura centrale di gestione del SAQ dell'Istituto non debba ripartire dall'inizio.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo.

Il programma ESTHER, attraverso programmi di *partnership* tra strutture italiane impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know out* specifici nel campo dell'AIDS. Inoltre i finanziamenti collegati sono finalizzati all'acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS. Sono programmati corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

Piano triennale

Per il 2006 si prevede il rifinanziamento ai centri clinici partecipanti al programma del biennio 2004-2006 per consentire la prosecuzione delle attività in corso presso le strutture sanitarie in Africa.

Nuovi interventi sono previsti nel campo del *training* del personale, della prevenzione della trasmissione materno infantile, della terapia negli adulti e nel miglioramento delle capacità diagnostiche.

I centri Italiani coinvolti nel programma prosecuzione e potenziamento del programma: Solidarietà contro l'AIDS nei paesi in via di sviluppo denominato ESTHER, saranno valutati sulla base dei risultati conseguiti, dei processi innovativi, di personale formato e di protocolli clinico-terapeutici utilizzati.

Sono previste periodiche riunioni di coordinamento e di valutazione delle attività svolte dai centri.

Inoltre, in accordo con gli altri paesi europei partner, si prevede per il prossimo triennio, la possibilità di alleanze europee che consentirebbero di offrire una professionalità più elevate in campo medico e garantire così l'implementazione di centri di qualità in Africa e un possibile coinvolgimento dell'Unione Europea.

In tal senso molto importante è stato il contributo francese e belga, della Spagna, che ha un programma limitato all'America Latina, del Portogallo che ha ancora un ruolo marginale, e dell'Italia che al contrario, avendo il programma di gemellaggio più esteso, potrebbe giocare un ruolo maggiore all'interno del *network*.

Esther potrebbe così offrire un supporto tecnico altamente qualificato riguardo i vari aspetti dell'intervento: l'approccio integrato, (terapia e prevenzione) la supplementazione nutrizionale, la formazione di personale locale, l'aumento della *local capacity building*, anche in termini di capacità dei paesi di presentare richieste valide alle grandi agenzie internazionali (*Global Fund*, ecc).

Rimane comunque la necessità di formalizzare tale protocollo d'intesa, che permetterebbe oltre allo sviluppo del programma Esther, anche un importante supporto tecnico alle organizzazioni comunitarie.

Sono, inoltre, previsti una serie di incontri con il Ministero della Salute finalizzati alla predisposizione della programmazione di attività congiunte che consentano il proseguimento delle attività in Africa.

Anche il Ministero degli Esteri, in seguito a un *meeting* tenutosi in ISS nel giugno 2005, con tutti i centri clinici italiani coinvolti nel progetto, si è dimostrato favorevolmente interessato all'attività di cooperazione italiana in Africa e ha concordato una serie di incontri per discutere della possibilità di un coinvolgimento nelle attività programmate nei Paesi in via di sviluppo.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 45 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo a 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 Centro Nazionale AIDS 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 (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione 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. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di trial clinici di Fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia

di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA and 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 (Fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

Piano triennale

La conduzione dei trial clinici richiederà la stipula di contratti relativi alla produzione, formulazione e confezionamento del vaccino, con particolare riferimento alla Università di Urbino, nell'ambito della quale è stata realizzata una struttura per la produzione GMP del vaccino, e alla *Parexel International*, la *Contract Research Organization* che esegue le attività di monitoraggio e controllo di qualità dei trial clinici. Le sperimentazioni cliniche saranno sviluppate come indicato di seguito, e finanziate dal Ministero della Salute per la sperimentazione in Italia, e dal Ministero degli Affari Esteri (MAE) per la sperimentazione in Sud Africa.

Nell'anno 2006 saranno condotte le seguenti attività:

- Follow-up dei volontari arruolati nei trial clinici preventivo e terapeutico di Fase I del vaccino Tat: In questa fase saranno eseguite sui volontari tutte le valutazioni virologiche e immunologiche, previste dai protocolli clinici, relative alla fase post-immunizzazione, seguite dalla analisi statistica dei dati prodotti.
- Trial clinici (preventivo e terapeutico) di Fase IIA del vaccino Tat: saranno condotti trial clinici di Fase IIA per la valutazione della tollerabilità e immunogenicità del vaccino su volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e su volontari infettati sottoposti a differenti regimi terapeutici, e realizzate le opportune valutazioni immunologiche e virologiche. Un aspetto chiave di questi trial è la valutazione delle interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione necessaria per la preparazione dei protocolli clinici delle fasi IIB (finanziamento del Ministero della Salute).
- Preparazione dei trial clinici di Fase IIB (*proof of concept* di efficacia). Saranno preparati i trial clinici di Fase IIB per valutare le risposte immuni al vaccino su migliaia di volontari e per ottenere le prime indicazioni di efficacia, permettendo la messa a punto

dei protocolli per la Fase III che avrà l'obiettivo di confermare l'efficacia del vaccino per la prevenzione e la terapia dell'AIDS. Il trial di Fase IIB preventivo sarà condotto in Sud Africa in popolazioni ad elevata incidenza e prevalenza di infezione (finanziamento del Ministero degli Affari Esteri), mentre il trial terapeutico sarà condotto in Italia, in popolazioni di pazienti in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici (finanziamento del Ministero della Salute).

- Trial clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino combinato Tat/Env. Con tale sperimentazione si intende valutare la sicurezza e l'immunogenicità di un candidato vaccinale basato sulla combinazione delle proteine Tat ed Env modificato (deltaV2 Env) di HIV. I componenti di tale formulazione vaccinale sono stati già testati in trial clinici di Fase I, nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e dalla Chiron (deltaV2 Env). Tale studio sarà realizzato nell'ambito del progetto Europeo AVIP, del quale il CNAIDS è coordinatore. (Finanziamento AVIP e Ministero della Salute).
- Preparazione dei trial clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino Tat coniugato a micro/nanoparticelle. Tali trial saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e dell'immunogenicità di una nuova formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro-/nanoparticelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di ampliare notevolmente le potenzialità applicative di tale approccio vaccinale in quanto in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente. Tale aspetto assume particolare importanza nella programmazione di trial clinici nei Paesi in via di sviluppo (finanziamento del Ministero della Salute).

Nell'anno 2007 saranno condotte le seguenti attività:

- Inizio dei trial clinici di Fase IIB. Si avvieranno le procedure di pre-screening e arruolamento dei volontari, e successivo inizio delle immunizzazioni, nell'ambito di trial clinici multicentrici, controllati con *placebo* e randomizzati in doppio cieco. Per quanto riguarda il trial terapeutico, tali attività saranno realizzate in Italia, con il coinvolgimento di un numero di siti clinici adeguato al fine di realizzare una piena copertura del territorio nazionale. Il trial preventivo sarà realizzato in Sud Africa, in siti clinici presenti in aree ad elevata incidenza e prevalenza di infezione. I siti clinici coinvolti in tali sperimentazioni saranno adeguatamente implementati, con la realizzazione di corsi di formazione mirati al *training* del personale coinvolto, al fine di garantire un elevato livello qualitativo della sperimentazione stessa.
- Completamento dei trial clinici di Fase I del vaccino combinato Tat/Env. Saranno completate in questa fase tutte le valutazioni di innocuità, immunologiche e virologiche relative alle fasi di trattamento e follow-up dei volontari arruolati. L'analisi dei dati raccolti permetterà la preparazione dei protocolli clinici per la realizzazione della sperimentazione di Fase II del vaccino combinato.
- Conduzione dei trial clinici di Fase I del vaccino Tat coniugato a micro/nanoparticelle. Dopo l'identificazione e la preparazione dei siti clinici, saranno avviate le procedure di pre-screening e arruolamento dei volontari e saranno realizzate le valutazioni di innocuità, immunologiche e virologiche, secondo quanto previsto dai protocolli clinici.

Nell'anno 2008 saranno condotte le seguenti attività:

- Conduzione dei trial clinici di Fase IIB del vaccino Tat verranno realizzate in questa fase tutte le attività previste dai protocolli clinici relative alle valutazioni immunologiche e virologiche sui volontari sieronegativi e sieropositivi arruolati nei trial, saranno inoltre realizzate attività di *counselling* e sostegno psicologico dei volontari. La raccolta dei dati

prodotti in questa fase permetterà la realizzazione di una prima analisi interinale sugli esiti della sperimentazione.

- Completamento dei trial clinici di Fase I del vaccino Tat coniugato a micro-/nanoparticelle. Saranno realizzate le valutazioni di innocuità, immunologiche e virologiche relative alla fase di trattamento e follow-up dei volontari. L'analisi dei dati prodotti in questa fase permetterà la definizione dei protocolli clinici per la conduzione della sperimentazione clinica di Fase II
- Preparazione e inizio dei trial clinici di Fase II del vaccino combinato Tat/Env e del vaccino Tat coniugato a micro-/nanoparticelle. In base alle attività realizzate nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di Fase I, sarà avviata la fase preparatoria ai trial clinici di Fase II, volta alla identificazione dei siti clinici e all'avvio delle procedure di pre-screening e arruolamento dei volontari.

Saranno inoltre avviate le attività necessarie alla realizzazione della sperimentazione clinica vaccinale in popolazioni pediatriche.

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un database per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Piano triennale

In attesa del varo della Legge sulla PMA e dell'istituzione del Registro Nazionale, erano stati selezionati alcuni centri di PMA allo scopo di condurre studi di valutazione di efficacia e sicurezza delle procedure adottate. Dopo l'introduzione della Legge tutti i centri selezionati sono stati accreditati dalle rispettive Regioni e pertanto si procederà a completare lo studio di valutazione con la possibilità di confrontare i risultati prima e dopo il varo della Legge. Riportiamo le attività dello studio:

- Selezione dei centri di Procreazione Medicalmente Assistita partecipanti allo studio sulla base dei seguenti criteri: numero di cicli effettuati e donne trattate nell'ultimo anno, effettuazione di crioconservazione di embrioni e/o ovociti, area geografica, equa ripartizione tra strutture pubbliche e private, competenza e affidabilità scientifica.
- Arruolamento di tutte le donne che si rivolgono ai centri e alle quali viene effettuato un ciclo di trattamento nell'arco di tempo compreso nel protocollo dello studio.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle varie tecniche di procreazione medicalmente assistita prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 40/2004.
- Confronto dei risultati osservati con uso di embrioni non crioconservati, crioconservati o embrioni ottenuti da ovociti crioconservati.
- Valutazione delle complicanze delle terapie sulla donna e degli esiti neonatali (gravidanze plurime, basso peso alla nascita, parto pretermine, malformazioni, anomalie genetiche).
- Utilizzo per l'immissione dei dati del *software* che è stato elaborato dall'ISS per la gestione dei dati per il Registro Nazionale.

- Immissione dei dati a livello di singolo centro e monitoraggio da parte dell'ISS dell'inserimento corretto dei dati per garantire che questo venga effettuato e registrato in osservanza del protocollo dello studio.
- Validazione e implementazione del *software* per l'immissione e il controllo dei dati che verrà utilizzato per il Registro nazionale.
- Creazione di una coorte di bambini nati a seguito di utilizzo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita per creare la base della raccolta dati del futuro registro nazionale dei nati.
- Raccolta del consenso informato della coppia genitoriale per eseguire un follow-up a lungo termine (due anni di vita) dei bambini nati in collaborazione con i pediatri di libera scelta.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare i topi, rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, e per la verifica della trasferibilità delle conoscenze ottenute *in vitro* verso la pratica clinica. La maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi costituiscono alcuni dei vantaggi di questi modelli sperimentali ai quali, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'uso di topi immunodeficienti, *knock-out* e transgenici.

I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID) consentono l'impianto e l'attecchimento di tessuti altrimenti non istocompatibili e, in particolare, di tessuti e cellule umani, fornendo, così, l'opportunità di creare chimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Nel modello SCID è, inoltre, possibile ricostruire il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo.

I topi *knock-out* e transgenici sono il frutto delle più avanzate tecniche di biologia applicate alla creazione di ceppi murini cui è stato sottratto o aggiunto un determinato gene e costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche.

Lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID esiste nel nostro Istituto già da alcuni anni e ha consentito lo sviluppo di diversi progetti di ricerca. La stabulazione di questi di topi richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché l'assenza del sistema immunitario rende questi animali particolarmente suscettibili a infezioni batteriche o virali.

Lo stabulario speciale per topi SCID è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi dell'ISS per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Particolarmente sviluppate, nel passato, sono state le ricerche sull'AIDS. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione, anche su larga scala, in modelli chimerici uomo/topo utilizzando agenti patogeni per l'uomo, per la presenza di speciali laboratori/stabulari P3 dotati di sistemi di barriera microbiologico sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno.

Il personale tecnico, afferente al Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto a un *training* di lunga durata per poter operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e *knock out* per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologica che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e *knock out* costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni.

Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali. Tali studi hanno permesso di caratterizzare un nuovo tipo di cellule dendritiche umane generate da monociti in presenza di IFN- α , valutandone la loro particolare capacità di presentare antigeni di HIV e di agire come "adiuvanti cellulari";
- valutare la capacità di DC infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* il potenziale effetto antivirale di molecole in grado di inibire *in vitro* l'ingresso e la replicazione virale in cellule umane;
- valutare, nel settore dell'oncologia sperimentale e in altri progetti di interesse biomedico, l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;
- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione dell'attività adiuvante di interferon di tipo I nella vaccinazione contro peptidi di melanoma umano (MART-1/MelanA26-35(27L)) in topi *knockout* per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A*0201 umano (HHD);
- valutazione del ruolo dell'interferon endogeno di tipo I sul controllo dello sviluppo del carcinoma mammario in topi BALB-neuT che sviluppano spontaneamente lesioni displastiche a livello mammario che sfociano, entro 6-8 mesi in lesioni francamente neoplastiche;
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da virus MHV-68 (herpes) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I;

- valutazione del ruolo di IRF-1, un fattore di trascrizione responsabile dell'espressione di geni che controllano la crescita cellulare, il *signalling* di alcune citochine e il differenziamento emopoietico in topi KO per IRF-1;
- valutazione del ruolo di ICSBP (o IRF-8) nella maturazione delle cellule dendritiche (DC) in topi KO per IRF-8.

Nel complesso, il lavoro svolto in questo settore testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Piano triennale

Gli obiettivi di questo progetto sono realizzabili in un arco di tempo pluriennale e hanno la finalità di fornire uno strumento flessibile, adeguato alle mutevoli esigenze sperimentali di gruppi di ricerca interni ed esterni all'ISS con prevalente interesse allo studio *in vivo* delle risposte immunitarie a infezioni virali e tumori, alla messa a punto di vaccini e alla determinazione dell'efficacia di farmaci o strategie terapeutiche specifiche per l'uomo.

Il primo dei tre anni presi in considerazione per il presente progetto speciale sarà dedicato prevalentemente alla continuazione delle linee di ricerca già avviate. In particolare, il modello hu-PBL-SCID sarà utilizzato per proseguire gli studi sull'attività di sostanze in grado di inibire l'infezione da HIV *in vitro* o di modulare l'attività di linfociti e macrofagi umani. Opportunamente modificato, lo stesso modello sarà utilizzato per terminare studi di efficacia di agenti microbici per prevenire la trasmissione per via mucosale dell'HIV (collaborazione con il Dipartimento del Farmaco, ISS). Topi SCID impiantati con tumori umani saranno utilizzati per la valutazione della tossicità, l'efficacia e la farmacodinamica di nuove sostanze antitumorali ad attività proapoptotica e insensibili ai meccanismi di chemioresistenza attivati dalla cellula neoplastica. Sarà avviata l'espansione della colonia di topi transgenici per la GFP e dei topi Her2/NEU da incrociare con il ceppo FV. I topi TG-GFP saranno utilizzati in esperimenti di valutazione dei meccanismi coinvolti nell'effetto adiuvante di interferon di tipo I, nella vaccinazione influenzale e in altri modelli vaccinali. Gli ibridi F1 Her2/NEUxFV saranno utilizzati per la messa a punto di un modello sperimentale per lo studio degli effetti immunopotenzianti della combinazione di chemio ad immunoterapia.

Nel corso del secondo anno si procederà con il mantenimento e l'espansione delle colonie esistenti e delle nuove colonie e al perfezionamento delle modalità di stabulazione e allevamento secondo le esigenze dei singoli ceppi. Nuove colonie potranno essere acquisite o espanse. In particolare, ceppi transgenici per il recettore dei linfociti T (TCR) (OT-I, OT-II e D011.10) saranno utilizzati per lo studio dell'effetto di diverse citochine sulle modalità di presentazione degli antigeni da parte delle cellule dendritiche (DC) e sui meccanismi di regolazione della tolleranza immunologica indotta da tumori. Saranno proseguiti gli studi sui topi transgenici per IRF-1 e IRF-8 e saranno intrapresi nuovi studi per la caratterizzazione della immunogenicità di un nuovo antigene associato al tumore del colon retto (COA-1), in topi transgenici per antigeni di istocompatibilità umani (HHD).

Gli anni successivi saranno dedicati alla messa a punto di nuovi modelli di chimera uomo-topo per lo studio di aspetti peculiari della risposta immune ad agenti infettivi e a tumori. Un esempio potrà essere dato dallo sviluppo di un modello per la valutazione *in vivo* delle risposte immunitarie neonatali a vaccini (per venire incontro alle esigenze sperimentali indicate in un progetto europeo di recente approvazione in cui il nostro gruppo è coinvolto). Il mantenimento di diverse colonie, l'acquisizione e lo sviluppo di nuovi ceppi di topi transgenici e KO costituiranno un patrimonio di notevole valore per lo sviluppo di nuovi progetti di ricerca da parte di gruppi dell'ISS e per l'inizio di nuove collaborazioni.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia ed Africa.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove 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, i linfomi non-Hodgkin (NHL) 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 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 ed 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) ed alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali 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 in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di Fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di Fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Piano triennale

Nel corso del primo anno verrà completato il trial clinico multicentrico di Fase II per la terapia del sarcoma di Kaposi classico con indinavir in monoterapia e verranno avviate le procedure per la registrazione del farmaco per la nuova indicazione d'uso. In collaborazione con la Clinica Dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, verrà avviato l'arruolamento dei

pazienti per lo studio clinico monocentrico di Fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con Indinavir in associazione a Vinblastina e Bleomicina. Lo studio proseguirà nel secondo anno e verrà completato nel corso del terzo anno.

Nel primo, secondo e terzo anno, verranno implementati o avviati, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, gli studi clinici di Fase II/III per il trattamento con Indinavir di pazienti con carcinoma indifferenziato naso-faringeo e carcinoma del polmone non a piccole cellule in associazione a cisplatino, di pazienti con carcinoma della prostata metastatico refrattario a ormonoterapia e/o chemioterapia di prima linea, di pazienti con carcinoma epatico durante il mantenimento dopo termoablazione, escissione chirurgica o chemioterapia, di pazienti anziani con carcinoma del colon o della mammella parzialmente rispondenti a chemioterapia, di pazienti anziani con LNH indolente o poco aggressivo, e di pazienti con mieloma multiplo.

Nel secondo anno verrà inoltre avviato in Tanzania lo screening sierologico dei soggetti con sarcoma di Kaposi per la diagnosi dell'infezione da HIV, e l'arruolamento nei protocolli di sperimentazione relativi al trattamento con indinavir in monoterapia del sarcoma di Kaposi in soggetti HIV-positivi e negativi. La sperimentazione continuerà nel corso del terzo anno. Al termine del trattamento i soggetti saranno nuovamente valutati sierologicamente per l'eventuale sieroconversione ad HIV.

Nel corso di questi studi, oltre alla valutazione della risposta clinica, della farmacocinetica, e della tollerabilità del farmaco, verranno determinati i più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, inclusi livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici, e cellule endoteliali circolanti.

Finanziato nel quadro dell'Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi (Programma Nazionale AIDS) e da Merck Italia, sottoposto per il finanziamento all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (fondi della ricerca indipendente sul farmaco).

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfiletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (vedi *Journal of Experimental Medicine* 202, 597,2005) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.*5,2005; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

Piano triennale

Un vaccino e anticorpi terapeutici contro le micosi invasive, attualmente assenti nell'armamentario medico, sarebbero uno strumento molto efficace e ad elevato rapporto beneficio/costo. Questo Progetto Speciale prevede : 1) l'esecuzione della fase clinica 1-2a di un vaccino antimicotico innovativo, costituito da una semplice molecola polisaccaridica (il beta-glucano) presente in tutti i funghi patogeni per l'uomo, coniugato con *carrier* proteico, la tossina difterica geneticamente modificata (CRM197) già presente in altri vaccini, che si è dimostrato molto efficace in modelli di micosi sperimentali, sia mucosali che sistemici; 2) la

produzione di anticorpi anti-beta-glucano monoclonali umani o umanizzati o loro frammenti (ScFv, rFab o domini anticorpali) utilizzabili in terapia; 3) l'espansione dell'approccio ad altre infezioni fungine e non (pneumocistosi, criptococcosi, leishmaniosi) di notevole interesse per la patologia umana. A questi fini, il Progetto affronterà problematiche di carattere biotecnologico e di chimica farmaceutica per la messa a punto, produzione in GMP e validazione di preparazioni vaccinali e anticorpali, nonché problemi di immunologia sperimentale e clinica per l'uso dei prodotti generati in tutte le infezioni potenzialmente da essi prevenibili o curabili attraverso anticorpi anti-beta-glucano.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

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: 1) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS *Outcome*), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Piano triennale

Il Ministero della Salute, nell'ambito del programma "MATTONI del NSIS", ha avviato un progetto denominato "Misura dell'*outcome*" che ha lo scopo di introdurre nel SSN, attraverso il nuovo Sistema Informativo Sanitario, procedure e metodi di misura sistematica dell'*outcome* di servizi sanitari, interventi, prestazioni, patologie a livello di popolazione e di strutture

L'obiettivo del progetto è individuare e applicare sistematicamente metodologie appropriate, valide e riproducibili per la definizione, la misura e la valutazione dell'*outcome*. Il progetto MATTONI-*outcome* si configura come funzione sistematica del SSN, ma contiene e integra i risultati di esperienze di ricerca epidemiologica analitica, che forniscono le evidenze scientifiche metodologiche per la sua realizzazione.

In questo senso, la prosecuzione del progetto BPAC rappresenterà un importante contributo scientifico alla introduzione della misura sistematica degli esiti nel SSN. In particolare sarà di grande importanza il confronto nelle procedure di *risk adjustment* tra informazioni disponibili da sistemi informativi correnti e altre informazioni raccolte dal progetto, soprattutto per una valutazione sull'introduzione nei sistemi informativi correnti di informazioni cliniche aggiuntive e sul possibile ruolo sistematico dei registri di patologia nella validazione delle misure comparative di esito.

Nel disegno dello studio, è prevista la raccolta e analisi dei dati dei sistemi informativi correnti (in particolare le SDO) durante il periodo di arruolamento della popolazione allo studio, nei sei mesi precedenti e durante tutto il periodo di follow-up.

La valutazione degli esiti degli interventi di BPAC sarà quindi la prima applicazione sistematica del progetto MATTONI-outcome.

Le attività dei Progetti IN-ACS *Outcome*, Progetto OSCAR e Progetto RISC inizieranno ufficialmente nei primi mesi del 2006 e avranno la durata di almeno due anni. Inoltre, alla fine del 2004 è stato approvato e co-finanziato dalla Comunità Europea un più vasto progetto Europeo (EUPHORIC *Project*) che avrà la durata di 36 mesi e che vede l'ISS quale coordinatore. L'obiettivo di EUPHORIC è la raccolta e condivisione a livello europeo di indicatori di esito non solo nell'area cardiovascolare ma esteso anche a diverse patologie e procedure.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell'efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto. Ciò è stato reso possibile attraverso la creazione di un'apposita applicazione sviluppata sul web (modello a tre livelli - *client, application server, data server* - tecnologia e linguaggio ASP/JAVASCRIPT/HTML) per arrivare a ogni centro trapianti all'interno del Sistema Informativo Trapianti (SIT). I dati raccolti, infatti, si vanno ad integrare confluendo in tabelle nel database Oracle del SIT, così da contenere l'intero flusso dei dati disponibili, dalla donazione al trapianto fino al follow-up del paziente sia standard che pediatrico. Tali dati sono stati oggetto di analisi da parte dei nove gruppi di lavoro istituiti per differente tipologia di organo o problematica e formati dai rappresentanti dei chirurghi dei centri trapianto italiani. L'attività dei nove gruppi di lavoro ha condotto alla elaborazione di indicatori per l'interpretazione dei dati di follow-up con particolare rilievo di *case-mix*. I dati finora raccolti dimostrato come il sistema qualità nei trapianti abbia raggiunto livelli qualitativi e quantitativi insperabili negli anni passati. La metodologia attuata, anche se passibile di ulteriori miglioramenti, si è rivelata comunque estremamente efficace nel valutare le performance dei singoli centri e l'obiettivo è quello di garantire una sempre maggiore trasparenza del sistema e il mantenimento dei livelli fin qui raggiunti.

Piano triennale

Prosegue la pubblicazione annuale dei risultati nazionali e per singolo centro dei principali programmi di trapianto attivi sul territorio nazionale. A completamento delle statistiche pubblicate negli anni precedenti (trapianti sui riceventi adulti di fegato, di rene, di cuore, di polmone) dal 2006 saranno analizzati e resi pubblici i risultati dei trapianti di intestino e di midollo. Nel corso del triennio saranno inoltre analizzati i dati dei programmi di trapianto sui riceventi pediatrici. Saranno inoltre implementati nuovi servizi online per analisi personalizzate da parte dei Centri. Le metodologie statistiche di valutazione della sopravvivenza saranno inoltre revisionate grazie a una attività di studio mirata che potrà comportare l'impiego di Reti Neurali così come di *Frailty Models*. Saranno inoltre implementati rapporti con i maggiori Registri Internazionali del settore.

Valutazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario su base di popolazione

Il Progetto “Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario (BCRX)” si propone di effettuare uno studio retrospettivo nazionale sugli esiti a breve termine (90 giorni) e a lungo termine (>90 giorni) dopo il trattamento radioterapico.

Lo studio prevede i seguenti obiettivi:

- Analisi descrittiva delle variabili diagnostiche e terapeutiche in casi rilevati nel 1990 e nel 1997 in quattro aree di registri tumori italiani, frequenza di applicazione di protocolli terapeutici per età, area geografica, stadio, trattamento e periodo di diagnosi.
- Analisi di frequenza e grado di tossicità acuta e cronica conseguente al trattamento radioterapico.
- Analisi della sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi in funzione di età, stadio, modalità di diagnosi, tipo di trattamento e area geografica.

Il progetto vede la collaborazione dell’Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, di quattro Registri Tumori Italiani che hanno partecipato a uno studio speciale del Progetto EUROCARE sul carcinoma mammario, centri radioterapici in ognuna delle quattro aree. Sulla base di dati su campioni dei casi di tumore mammario registrati nelle quattro aree (Province di Varese, Modena, Firenze e Ragusa) nel 1990 e 1997-98, dello studio EUROCARE, sono stati selezionati i casi che avevano avuto un trattamento radioterapico. Su questi casi è stata raccolta documentazione dai centri radioterapici sul trattamento, sulle dosi, sugli effetti tossici a breve termine e a lungo termine.

Piano triennale

Si prevede di proseguire l’analisi dei dati raccolti, in particolare producendo risultati sui seguenti aspetti della valutazione:

- Profilo di uso di radioterapia in Italia per cancro della mammella;
- Analisi del tempo di sopravvivenza in assenza di malattia, secondo diversi trattamenti;
- Effetto a lungo termine della radioterapia per le donne affette da cancro della mammella;
- Analisi delle differenze di trattamento per i casi di cancro della mammella identificati allo screening o in seguito a manifestazioni cliniche

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L’eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L’eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni OMS hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea dell’OMS prevede di certificare l’eliminazione di entrambe le malattie entro l’anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita <1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai 5 anni, il 10% nei bambini tra 5 e 9 anni di età, ed il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere <5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni Regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini tra 3 e 15 anni di età in ogni Regione italiana, ed un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto i) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; ii) vaccinare sia i bambini oltre i 2 anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerte dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; iii) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; iv) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o *post* interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province Autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESP attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i

propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESP che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESP.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Piano triennale

L'obiettivo generale del progetto è monitorare le attività del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Nel corso del triennio verranno raccolti e analizzati i dati relativi ai seguenti indicatori del Piano nazionale di eliminazione, a livello regionale e nazionale:

- *Coperture vaccinali*
 - Copertura vaccinale per MPR entro i due anni di età, per anno di calendario. Tale dato verrà stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali, che fa capo al Dipartimento di prevenzione del Ministero della Salute. I risultati verranno validati attraverso indagini campionarie *ad hoc*.
 - Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato verrà rilevato attraverso un sistema *ad hoc*, che prevede la trasmissione via web delle informazioni da parte dei distretti delle ASL. I dati verranno trasmessi e archiviati su un database su *server SQL*, il cui accesso è protetto da *password*. È prevista una modalità di visualizzazione dati specifica per ogni tipologia di utente, secondo un ordine gerarchico per cui i distretti visualizzano solo i propri dati, la ASL visualizza i dati di tutti i suoi distretti, la regione di tutte le sue ASL/distretti, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità di tutte le Regioni/ASL/distretti. I dati inseriti a livello di distretto verranno automaticamente aggregati a livello di ASL e regione e a livello nazionale. Saranno inoltre disponibili delle interrogazioni standard *on-line*.
 - Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, se introdotta, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato sarà ottenuto attraverso la messa a punto di un sistema di rilevazione *ad hoc*.
 - Proporzioni di suscettibili al morbillo e alla rosolia per fascia di età. Tale dato sarà ottenuto tramite un'indagine di sieroprevalenza condotta a livello nazionale su sieri residui di laboratori di analisi ospedalieri, stratificati per regione e fascia di età.
 - Proporzioni di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel *post-partum* (o *post* interruzione di gravidanza). Tale dato sarà rilevato tramite la conduzione di indagini campionarie *ad hoc*, condotte in reparti di maternità.
- *Frequenza delle malattie prevenibili*
 - Proporzioni di notifiche di morbillo e rosolia, pervenute a livello centrale entro un mese dalla diagnosi su base mensile, valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.

- Proporzione di casi notificati con informazioni su variabili chiave (età e stato vaccinale), valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.
- Livello di completezza delle notifiche obbligatorie di morbillo e rosolia, stimata in base al confronto con i dati ottenuti dal sistema sentinella SPES.
- Incidenza del morbillo e della rosolia per mese e fascia di età, valutata sia in base alle notifiche obbligatorie che in base al sistema sentinella SPES.
- Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
- Proporzione di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
- Proporzione di casi di rosolia in gravidanza e RC con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro denominato “Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie. Il Gruppo di lavoro interdisciplinare cui partecipano ricercatori e funzionari di Università, INRAN, IZS, ENEA, ARPA, Ministeri della Salute e Ambiente, è coordinato dall’ISS.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari), tutte accomunate dalla capacità di interferire attraverso svariati meccanismi e bersagli 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 dalla *European Food Safety Authority* (<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 nel progetto SCALE, promosso nel 2003-2004 dalla Commissione Europea come base scientifica per elaborare strategie per la prevenzione di possibili rischi per la salute (Calamandrei & Mantovani, Notiz ISS, Novembre 2004).

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://progetti.iss.it/inte/>), ma è mancata sinora un’azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Il Gruppo di Lavoro si prefigge di sviluppare linee guida per la valutazione della esposizione a interferenti endocrini negli alimenti, le popolazioni animali domestiche e selvatiche e la popolazione umana, che possano essere di indirizzo sia per la ricerca scientifica, sia per azioni a favore della salute della qualità della vita della popolazione generale.

Un ruolo prioritario avrà 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.

Le linee Guida sviluppate dovranno rappresentare la base per:

- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità che tengano conto della complessità 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.
- 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 (es., il recente documento dell'EFSA sui benefici nutrizionali dei prodotti ittici a fronte dei rischi di bioaccumulo di contaminanti quali IE e metilmercurio)
- la messa a punto di sistemi per integrare diverse fonti di dati, dando particolare attenzione ai problemi relativi all'armonizzazione e all'assicurazione di qualità.

Piano triennale

La scadenza delle attività del Gruppo di Lavoro è settembre 2006, prorogabile per un altro anno data la complessità dei problemi affrontati.

Le raccomandazioni delle linee guida rappresenteranno inoltre un follow-up di attività per l'ISS che è attualmente coinvolto, oltre che con il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale, con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze.

Le attività previste in ISS, autonomamente e in collaborazione con gli altri Enti coinvolti, nel periodo 2006-2008 possono così riassumersi:

- identificare fonti di dati che permettano di monitorare l'andamento spazio-temporale di contaminazione delle popolazioni animali, domestiche o selvatiche, e degli alimenti;
- identificare criteri per integrare e armonizzare diverse fonti di dati (es., dati sulla contaminazione degli alimenti e dati epidemiologici veterinari e umani) in modo da permettere una valutazione realistica dell'esposizione complessiva a determinati gruppi di inquinanti;
- considerata l'importanza della esposizione attraverso gli alimenti per la popolazione generale, identificare specifiche strategie nei confronti delle filiere produttive di alcuni alimenti potenzialmente critici in particolare di origine animale (latte e latticini, prodotti ittici);
- contribuire alla raccolta di informazioni su *biomarkers* di esposizione e di effetto, con particolare attenzione per i possibili rischi nelle prime fasi della vita e per la definizione di valori di riferimento;
- valutare e promuovere la disponibilità e trasferibilità di approcci tecnologicamente avanzati (ad esempio biosensori per la misurazione della espressione genica) sviluppati da gruppi di ricerca italiani o stranieri, in particolare per la valutazione dell'esposizione a miscele di IE. In tale ambito occorre sviluppare e validare il *microarray* dedicato per l'identificazione di agenti che interagiscono con il recettore androgeno che il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale sta mettendo a punto nell'ambito del Progetto Integrato REPROTECT con il sostegno dell'*European Center for the Validation of Alternative Methods* (ECVAM, <http://jrc.ecvam.it>)
- elaborare modelli per l'analisi dell'esposizione umana considerando anche possibili fattori di suscettibilità legati all'età, allo stato fisiologico, alla dieta e agli stili di vita; in tale senso occorre ottimizzare e perfezionare la scheda anamnestica elaborata dall'ISS nel corso del Progetto Pilota "Esposizione Umana a Xenobiotici con Potenziale Attività

Endocrina” (<http://progetti.iss.it/inte/cccc/cccc.php?id=45&lang=1>) e verificare l'applicabilità alla situazione italiana dei modelli per la valutazione di esposizione sviluppati nell'ambito del *Network* di Eccellenza CASCADE (<http://www.cascadenet.org>) cui partecipa anche il Dipartimento SAAN.

Attività amministrativa



Gli anni trascorsi dalla trasformazione dell'Istituto in ente pubblico hanno visto la struttura amministrativa impegnata nell'attuazione di tutte le modifiche strutturali e organizzative rese comunque necessarie dalla mutata natura, all'adozione dei regolamenti previsti dal DPR n. 70 del 2001.

Il prossimo triennio sarà caratterizzato dalla valutazione dell'idoneità degli strumenti adottati alle esigenze delle strutture tecnico-scientifiche; tra questi, in primo luogo, è la verifica del decentramento amministrativo attuato nel 2004. Tale strumento dovrà essere reso sempre più efficace realizzando, tra i Dipartimenti e Centri e la struttura centrale contabile-amministrativa, una sempre più incisiva sinergia.

Ciò anche al fine di aumentare la consapevolezza delle strutture tecnico-scientifiche della necessità di una gestione che non si sviluppi solo secondo una logica finanziaria, ma che tenga conto anche dei principi della contabilità generale.

A tale proposito verrà continuata la formazione dei componenti il "nucleo amministrativo" esistente presso ciascun Centro di Responsabilità, al fine di realizzare al meglio la fase di programmazione dell'attività di ciascun Centro e la stesura delle relazioni periodiche sullo stato di avanzamento dell'attività propria di ciascun Dipartimento/Centro.

Sulla scorta dell'esperienza maturata nel corso degli esercizi finanziari 2004 e 2005, si ritiene indispensabile consolidare le conoscenze per la corretta e puntuale tenuta della contabilità finanziaria, economico/patrimoniale e relative contabilità settoriali.

La natura di ente dell'Istituto determina, infatti, che la realtà amministrativo-contabile si snodi attraverso l'adozione e la gestione di un bilancio articolato in finanziario, economico e analitico.

In tale prospettiva, l'Amministrazione è chiamata a una gestione articolata secondo un sistema di costi e ricavi, che è già stato individuato come uno dei principi di redazione del bilancio di previsione per l'anno 2006.

Durante l'anno 2005, si è innovata la gestione contabile-amministrativa dei finanziamenti derivanti dalla stipula di convenzioni al fine di conciliare il rispetto dei principi della competenza finanziaria e di contabilità economica (così come sanciti dal DPR n. 97/2003) e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti all'Ente dalla firma della convenzione.

Tale innovazione proseguirà anche per il prossimo triennio, soprattutto per ciò che riguarda alcuni aspetti specifici.

In questo ambito rientra, in primo luogo, la realizzazione di una gestione degli acquisti di beni durevoli che consenta il rispetto del principio dell'ammortamento che, pur avendo principalmente valenza economica, ha delle forti ripercussioni sulla contabilità finanziaria.

Gli acquisti di beni durevoli effettuati con i contributi derivanti da convenzioni ricade ormai in tale disciplina, in quanto l'ente finanziatore rimborsa all'Istituto solo la quota di costo del bene che può essere riferita al periodo di utilizzo dello stesso nell'ambito del progetto commissionato.

Questo determina una "differenza" tra la spesa effettivamente sostenuta dall'Istituto e l'importo effettivamente rimborsato dall'Ente. Per evitare che ciò avvenga sarà necessaria una attenta gestione degli acquisti di tali beni da parte dei Centri di Responsabilità insieme alla capacità di poter recuperare gli scostamenti che eventualmente dovessero verificarsi.

L'Ente si propone, a far data dal 2006, di predisporre le procedure per coprire l'eventuale divario tra spesa ed entrata attraverso l'utilizzo di una quota dell'*overhead* generato dal progetto stesso.

Altro principio scaturente dalla particolarità delle convenzioni, riguarda la necessità di introitare la quota di costo generato dall'impegno del personale strutturato nei progetti che

dovrà essere quantificato dal ricercatore nel momento in cui presenta la proposta di richiesta di finanziamento a un ente esterno.

Durante l'anno 2005, l'Ente ha operato la già ricordata innovazione della gestione contabile-amministrativa delle convenzioni con il fine di conciliare il rispetto dei principi della competenza finanziaria e di contabilità economica come sanciti dal DPR n. 97/2003 e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti all'Ente dalla firma della convenzione.

Occorre, infatti, sottolineare che, ormai, gran parte delle convenzioni sottoscritte hanno sempre più la forma e la sostanza di vere scritture private dove l'Istituto deve agire con strumenti di diritto civile e di contabilità generale, mentre va sempre più perdendosi la forma della convenzione con cui l'Istituto riceveva i finanziamenti in una unica soluzione alla firma dell'atto per lo svolgimento di uno specifico progetto. È stato, infatti, verificato dalla Direzione Amministrativa che l'Istituto si trova sempre più nella posizione di essere assoggettato a una serie di condizioni contrattuali, che hanno un notevole impatto sia sulla gestione del contributo che sulla responsabilità dei dirigenti dell'Ente.

L'innovazione operata nel corso dell'anno 2005 ha riguardato sia l'aspetto contabile (con l'introduzione della gestione pluriennale dei contributi previsti dalla convenzione firmata, per cercare di rispettare il principio di competenza finanziaria ed economica), sia l'aspetto amministrativo attraverso la presentazione di proposte al Consiglio di Amministrazione di documenti costituenti linee guida per essere di supporto ai ricercatori dell'Ente nella partecipazione a importanti programmi di finanziamento, come il VI Programma Quadro della Commissione Europea.

L'Ente, pertanto, si propone a far data dal 01/01/2006 di continuare a innovare la suddetta gestione per cercare di:

- realizzare la piena rispondenza della gestione delle convenzioni alla normativa contabile di riferimento;
- di avere sempre di più a disposizione degli strumenti operativi che consentano di adempiere tutti gli obblighi cui l'Istituto viene assoggettato con la firma della convenzione;
- di acquisire i dati contabili organizzati in modo tale da consentire lo sviluppo di una contabilità anche analitica che sia di supporto a tutta la struttura dell'Ente.

Programmazione delle risorse



Piano finanziario

I trasferimenti erariali per le spese di funzionamento dell'Istituto hanno registrato a partire dal 1994, esercizio in cui è avvenuto il passaggio alla gestione di bilancio autonomo ai sensi del DPR n. 754/94, e fino al 2000 una consistenza omogenea. Successivamente (anni 2001, 2002, 2003) lo stanziamento a favore dell'Istituto ha subito una consistente riduzione legata a vari motivi (partecipazione militare italiana in vari paesi e difficoltà economiche sopravvenute anche a livello internazionale).

È evidente il paradosso che ne deriva. Da un lato crescono le esigenze finanziarie dell'Istituto, soprattutto in relazione ai nuovi e ulteriori compiti che gli vengono conferiti dal DPR n. 70 per effetto della sua trasformazione in Ente autonomo e, dall'altro lato, diminuisce l'assegnazione delle risorse senza nemmeno tener conto del naturale processo inflattivo.

Questa situazione desta non poca preoccupazione perché viene a incidere significativamente sulle risorse "discrezionali" da destinare alle attività istituzionali. Infatti, la percentuale delle spese cosiddette a "uomo fermo" e, pertanto, non comprimibili (spese personale + spese fisse) è arrivata ad essere nel 2005 pari all'intera dotazione assegnata dallo Stato.

È pur vero che nelle istituzioni universitarie in media le spese fisse superano pure il 90%, ma va detto che le stesse università non hanno vincoli istituzionali che limitino la ricerca e, pertanto, trovano le risorse attraverso le molteplici possibilità offerte dal mercato della ricerca. Nel caso dell'ISS la situazione è diversa, perché vi è l'obbligo di perseguire compiti di servizio e obiettivi di ricerca finalizzati al Piano Sanitario Nazionale.

Nel 2006 la legge finanziaria prevede un'ulteriore decurtazione del trasferimento erariale (€ 88.200.000,00) e ciò rende ancor più grave la situazione finanziaria.

Va tuttavia evidenziato che, sul fronte delle risorse esterne al *budget* ordinario, l'Istituto ha registrato negli ultimi anni significativi incrementi di risorse derivanti da più fonti, quali quelle della UE, del MIUR, del Ministero degli Esteri e del Ministero della Salute. In quest'ultima voce vanno compresi non solo i fondi 1% della ricerca corrente e di quella finalizzata, ma anche quelli derivanti da compiti e da progetti speciali affidati all'Istituto sia per la ricerca intramurale che per quella extramurale.

L'analisi di questi progetti mostra la loro sostanziale aderenza alle finalità istituzionali che l'Istituto persegue. Pertanto, a fronte di un trend di trasferimento erariale che potrà difficilmente discostarsi dai livelli attuali, queste risorse possono essere ragionevolmente considerate aggiuntive a quelle strutturali.

L'impegno del prossimo triennio sarà quello di valutare l'incidenza dei costi che l'Istituto sostiene per portare avanti i progetti commissionati, ottenendo così un recupero di risorse non indifferente.

Nell'ambito delle risorse aggiuntive vanno anche considerate le entrate che potranno derivare dalla valorizzazione di prodotti della ricerca quali brevetti, licenze d'uso, ecc.

Questa è una dimensione nuova nella quale l'Istituto sta muovendo i primi passi e che necessita della massima attenzione perché, se adeguatamente gestita, potrà non solo ripagare l'Istituto dei tanti investimenti effettuati nei vari settori ma potrà anche rappresentare una fonte di ricavi sicuri e costanti.

La nuova normativa in materia brevettuale (Legge n. 383/201), attraverso la titolarità della proprietà del ricercatore stesso, è uno strumento idoneo a incentivare il trasferimento di trovati della ricerca verso l'applicazione brevettuale; ma si ritiene necessario utilizzare, per il prossimo triennio, ulteriori strumenti tecnico-amministrativi per fornire al ricercatore ogni adeguato supporto atto a facilitare questo processo.

Gli accordi ISS-Chiron e ISS-Pfizer, co-finanziati dal Ministero della Salute e dalle stesse imprese, hanno messo chiaramente in evidenza come sia possibile coniugare progetti di interesse industriale con quelli di interesse sanitario pubblico.

Piano per le strutture

L'evoluzione della ricerca in campo sanitario, negli ultimi anni, accompagnata da una costante crescita dei compiti istituzionali a cui questo Ente è stato chiamato ad assolvere con incremento delle proprie risorse umane e tecnologiche, ha messo in luce le gravi carenze di cui soffre da tempo l'intera struttura; carenze che possono riassumersi essenzialmente nei due aspetti tecnici di "carenza di spazio" e "obsolescenza delle aree in uso" la cui risoluzione investe ovviamente anche problemi di natura economica.

In relazione alla carenza di spazio, essa è ovviamente correlata alla costante crescita di questo Istituto in relazione alle proprie risorse umane e tecnologiche accompagnata da un evolversi dell'attività di ricerca che richiede un sempre maggior spazio specifico unitario alla luce delle moderne tecniche di ricerca e della richiesta rispondenza alla vigente normativa sulla sicurezza negli ambienti di lavoro. Basti pensare che per un moderno laboratorio di ricerca operante in qualità e sicurezza, sono necessari non meno di 25 mq/addetto e l'Istituto in questo momento dispone mediamente di circa 13 mq/addetto.

Pur con la recente utilizzazione di un complesso edilizio di circa 8000 mq, nelle immediate vicinanze della sede, le esigenze di spazio sono ancora lontano dall'essere soddisfatte, anche in considerazione dei nuovi compiti assegnati all'ente e al corrispondente aumento di personale.

Si auspica pertanto una sostanziale ulteriore espansione, che allo stato attuale appare possibile solo con l'acquisizione del complesso Istituto Regina Elena di Via delle Messi d'Oro e di una parte dell'edificio di Viale Regina Elena, che rappresentano il giusto completamento delle esigenze dell'ISS.

Anche per tale complesso saranno necessari interventi di manutenzione e adattamento che, alla luce delle prime ipotesi di utilizzo sviluppate, richiederebbe un impegno economico pari a circa € 45.000.000,00 con un tempo totale di realizzazione dei lavori non inferiore a 4 anni.

In relazione al secondo aspetto "obsolescenza delle aree in uso", esso è collegato alla vetustà della sede attuale (la maggior parte degli edifici risale al periodo 1935-1955) che, allo stato attuale, richiede non più interventi di manutenzione ordinaria ma una profonda e radicale ristrutturazione edile e impiantistica.

Tali carenze strutturali, acuite dall'eccessivo sovraffollamento di personale e apparecchiature, non hanno consentito sino ad oggi un completo adeguamento alla normativa antincendio e alle prescrizioni della ASL per gli ambienti di lavoro.

I risultati fino ad oggi consentiti, grazie ai pochi finanziamenti ottenuti, rappresentano solo l'avvio di un processo di "ristrutturazione fisica e logistica" che dovrà portarsi a compimento nel corso dei prossimi anni con il completamento degli interventi di ristrutturazione dei restanti fabbricati.

Nella ristrutturazione della attuale sede, oltre il completamento degli interventi sui restanti fabbricati, rivestono carattere di assoluta priorità gli interventi di consolidamento dell'edificio principale. Successivamente a una serie di monitoraggi effettuati negli ultimi anni a seguito di evidenti cedimenti strutturali riscontrati nell'edificio è stato incaricato, a seguito di apposita gara, un professionista esterno, esperti in consolidamenti statici, per lo studio dello stato dell'immobile e l'individuazione degli eventuali interventi necessari.

A completamento delle analisi delle condizioni statiche del fabbricato è emersa la necessità di urgenti interventi di consolidamento sulle fondazioni, sui muri portanti e sugli architravi. Per

tali interventi è stato predisposto un progetto preliminare con relativa quantificazione delle opere, il cui quadro economico ammonta a circa € 9.000.000,00 con un tempo totale di realizzazione dei lavori oscillante dai 3 ai 4 anni in funzione dell'estensione delle porzioni di edificio sulle quali sarà possibile intervenire contemporaneamente.

Per il completamento delle opere di ristrutturazione dei restanti fabbricati è previsto un importo presunto di circa € 95.000.000,00 di cui circa € 55.000.000,00 relativi all'edificio principale, esclusi i consolidamenti statici su indicati, ed € 40.000.000,00 per i restanti edifici del complesso dell'ISS. Il tempo totale di realizzazione dei suddetti interventi di ristrutturazione, alla luce della necessità di operare su un edificio per volta o su porzioni dell'edificio principale per consentire il prosieguo delle attività in corso, può stimarsi in circa 10 anni totali.

La somma occorrente è certamente elevata ma essa può essere agevolmente distribuita nel corso di più anni in maniera tale che si renda più agevole il suo reperimento. L'art. 20 rappresenta lo strumento più adeguato per ottenere il finanziamento ma potrebbero essere percorse anche altre vie (fondi di altri Ministeri, Fondazioni Bancarie, INAIL, ecc.). Resta comunque fermo il fatto che l'Istituto non può attingere ai propri fondi per affrontare questi problemi edilizi.

Piano per il personale

Il personale di ruolo in organico presso l'Istituto dopo la rideterminazione della pianta organica risulta essere di 1808 unità come riportato nella Tabella 1.

Tabella 1. Dotazioni organiche dell'Istituto Superiore di Sanità

Profilo e livello	n.
Dirigente di ricerca	133
Primo ricercatore	228
Ricercatore	297
Dirigente tecnologo	10
Primo tecnologo	17
Tecnologo	25
Dirigente di prima fascia	2
Dirigente di seconda fascia	15
Funzionario di amministrazione (IV - V livello)	81
Collaboratore tecnico enti ricerca (IV - V - VI livello)	571
Collaboratore di amministrazione (V - VI - VII livello)	170
Operatore tecnico (VI - VII - VIII livello)	229
Ausiliario tecnico (VIII - IX livello)	26
Consulente professionale R.E. (III livello)	3
Assistente tecnico R.E. (VII livello)	1
Totale	1808

Nella Tabella 1 sono altresì riportati i posti ancora risultanti vacanti e i posti da bandire autorizzati con DPCM 4/8/2005. Le assunzioni effettuate nel triennio 2003-2005 sono state di 79 unità. Sono in fase di espletamento concorsi per 27 unità mentre si sta procedendo a bandire concorsi per 62 unità delle quali 25 ricercatori di III livello, 21 CTER VI livello, 5 primi ricercatori, 3 dirigenti di ricerca, 3 collaboratori di amministrazione, 3 operatori tecnici.

Nel corso del prossimo triennio si dovrà far fronte ad almeno due esigenze:

1. Rimodulazione dei profili professionali e dei relativi livelli in funzione dei nuovi compiti dell'Istituto e della sua riorganizzazione. Ciò potrà avvenire senza ulteriori autorizzazioni ministeriali evitando di introdurre onerosi aggravii di spesa e in aderenza a quanto stabilito dal CCNL. Si potrà così ottenere una dotazione organica più aderente alle esigenze del nuovo Istituto.

2. Nuovi concorsi.

È fondamentale per il triennio prossimo porsi l'obiettivo di coprire tutte le vacanze della pianta organica. Esistono in Istituto risorse umane molto qualificate che operano con contratti a tempo determinato da diversi anni. Pertanto è ragionevole auspicare che questo personale possa acquisire una posizione di ruolo a tempo indeterminato. La legge finanziaria attualmente in vigore richiede la preventiva autorizzazione da parte della Presidenza del Consiglio per bandire nuovi concorsi. Nell'auspicio della concessione di una autorizzazione molto ampia, si ritiene ragionevole e motivata una programmazione triennale come rappresentato nella Tabella 2, dove la richiesta di concorsi si concentra in particolare per il 2006.

Tabella 2. Piano assunzioni 2006-2007-2008

Profilo e livello	2006	2007	2008
Dirigente di Ricerca I	5	6	5
Primo ricercatore II	9	21	22
Ricercatore III	60	16	17
Dirigente II Fascia	0	1	1
Dirigente Tecnologo I	1	0	0
Primo tecnologo II	3	2	1
Tecnologo III	2	0	1
Funzionario Amm. V	0	6	6
CTER VI	56	14	15
Coll. Amm.ne VII	17	9	8
OPTER VIII	15	34	34
Aus. Tecnico IX	0	6	6
Totali	168	115	116

Assunzioni a tempo determinato, assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione

Come è noto l'Istituto, in data 12/7/2001, ha proceduto a bandire 350 posti per contratti a tempo determinato, utilizzando l'articolo 23 del DPR 171/91 e l'art. 5 della Legge n. 401 del 29/12/2000. Successivamente, altre 50 unità di personale sono state assunte a tempo determinato. Nel corso del 2004, previa verifica, è stato prorogato per un triennio fino al 2007 il contratto alle 350 unità, utilizzando risorse finanziarie in parte dell'Istituto (convenzioni) e in parte provenienti dalla legge finanziaria 2004 (8 milioni di Euro per ciascuno degli anni 2004, 2005, 2006).

In data 13 luglio 2005 l'Istituto, insieme alle organizzazioni sindacali, ha firmato un protocollo d'intesa per il reclutamento del personale. In tale protocollo si ribadisce l'impegno a perseguire il graduale inquadramento nei ruoli del personale non stabile e a considerare il contratto a tempo determinato lo strumento preferenziale per le assunzioni, da sostituire gradatamente al contratto di collaborazione coordinata e continuativa, che potrà invece essere utilizzato eccezionalmente e limitatamente ad alcune tipologie di convenzione.

Ulteriori strumenti per utilizzare il personale sono poi rappresentati dalle borse di studio e dai dottorati di ricerca attraverso convenzioni con l'Università.

Le borse di studio sono strumenti dedicati alla formazione, sono limitate ai neo-laureati e non possono costituire strumenti succedanei di reclutamento.

Note conclusive



Dall'analisi del piano si mette in evidenza che la trasformazione organizzativa e strutturale dell'Istituto avvenuta in aderenza al DPR 70 appare pienamente idonea a realizzare la sua missione di organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e del Servizio Sanitario Nazionale.

Questo obiettivo viene perseguito grazie alla piena osmosi tra attività di ricerca e attività di servizio. I due aspetti, lungi dall'escludersi, si completano a vicenda.

L'eccellenza scientifica perseguita è infatti la più sicura garanzia dell'attività di servizio e di consulenza svolta dall'ISS a favore dello Stato, della Comunità Europea e delle Regioni.

Tutta l'attività svolta è sottoposta a un rigoroso controllo di valutazione secondo criteri stabiliti dal Comitato Scientifico. Tali criteri tengono conto della qualità scientifica secondo gli indicatori internazionalmente accettati, dell'impatto sociale ed economico e della valutazione costo/beneficio della ricerca.

Va sottolineata con soddisfazione la qualità della produttività scientifica dell'Istituto, come risulta dalla Figura 9 (pag. 89). Nel periodo 2003-2004 l'Istituto ha prodotto pubblicazioni indicizzate, con una media di punti di impact factor per unità di personale di ruolo laureato pari a 3,87. Tale valutazione ovviamente dovrà riguardare anche l'attività di consulenza di servizio e di controllo svolta per lo Stato e le Regioni.

Tra gli obiettivi del triennio il Piano Sanitario Nazionale prospetta anche una sinergia programmatica in primo luogo con tutte le istituzioni afferenti al Ministero della Salute, ma anche estesa alle altre istituzioni scientifiche quali Università ed enti afferenti a vari Ministeri (MIUR, Risorse Agricole, Industria).

Pertanto l'Istituto continuerà ad operare per costituire reti strutturali e progetti coordinati fra le diverse istituzioni collegate con il Ministero della Salute (IRCCS, IZS, ISPESL), anche ai fini dell'accesso al VI Programma Quadro Europeo di Ricerca.

Inoltre consoliderà la collaborazione con il MIUR, con particolare riferimento ai progetti strategici del PNR che riguardano la post-genomica, l'ingegneria biomedica, le neuroscienze e la sicurezza e qualità dell'alimentazione. In tale contesto va segnalato il successo ottenuto dall'Istituto per l'approvazione da parte del MIUR di numerosi progetti riguardanti la competitività industriale.

Infine, in piena aderenza a un indirizzo di co-finanziamento portato avanti dal Ministero della Salute, l'Istituto identificherà tutte le possibili modalità di interagire con il capitale privato ed altre istituzioni così da integrare i fondi pubblici per la ricerca con fondi privati nel rispetto dell'interesse sanitario pubblico.

Va inoltre considerata la situazione dell'Istituto con riferimento alla sua riorganizzazione dipartimentale e tecnico-amministrativa seguita al DPR 70. Complessivamente la ristrutturazione ha prodotto risultati soddisfacenti nei termini nei quali essa ha saputo indurre un maggior coordinamento fra le varie attività. Permangono tuttavia degli squilibri ed alcune lacune anche legate a difetti di organizzazione che producono alterazioni al buon andamento delle attività sia amministrative che tecnico-scientifiche. Pertanto è giunto il momento di valutare a distanza di 3 anni l'attuale assetto apportando, laddove necessario, gli adeguati correttivi.

In conclusione, si può dedurre con motivata convinzione che il piano triennale prospettato non solo è pienamente in linea con gli indirizzi tecnico-strategici delineati nel PSN 2006-2008, ma si configura come uno strumento essenziale per l'effettivo passaggio dal governo della Sanità al governo della Salute e per il nuovo assetto dei servizi per la salute che si è venuto configurando nel nostro paese.

La trasformazione dell'Istituto realizzata con il DPR 70 e con la sua riorganizzazione strutturale rappresenta un'ulteriore garanzia del perseguimento degli obiettivi alla base del piano triennale.

*La riproduzione parziale o totale deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma
Roma, luglio 2006*