

Il controllo microbiologico delle acque: obiettivi antichi, tecniche sempre nuove

Rossella Briancesco, Mattea Chirico, Simonetta Della Libera, Antonella Filippi, Marcello Iaconelli,
Giuseppina La Rosa, Pierluigi Meloni, Maurizio Semproni e Lucia Bonadonna

1) Antichi obiettivi

Quello di garantire la salubrità dell'acqua potabile è stato un obiettivo perseguito da generazioni di ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità ed è tuttora un impegno che li vede in prima linea nel fronteggiare emergenze, affinare metodologie analitiche, offrire supporto per gli aspetti normativi. Dal punto di vista microbiologico, il criterio principe per la valutazione della qualità delle acque continua ad essere la quantificazione dei microrganismi con tecniche colturali, anche perché così richiesto dalle normative in vigore.

Negli ultimi anni si è assistito allo sviluppo di nuove tecniche analitiche a vantaggio di tempi di risposta e precisione dei dati.

È di seguito presentato il quadro evolutivo delle tecniche analitiche utilizzate per l'analisi microbiologica delle acque, dai primi passi della microbiologia ambientale ad oggi.

2) C'erano una volta...

I metodi batteriologici tradizionali erano essenzialmente metodi colturali in cui un'aliquota del campione da saggiare veniva inoculata in un brodo di crescita, formulato in modo da favorire lo sviluppo di organismi bersaglio e inibire gli altri organismi.

Per ottenere un'informazione semi-quantitativa, una serie di volumi generalmente scalari in replica veniva esaminata con la tecnica del Numero Più Probabile (MPN, Most Probable Number). La precisione era tuttavia bassa, salvo che si aumentasse di molto il numero degli inoculi. Nei metodi di conta diretta, invece, un'aliquota del campione era inoculata sulla superficie di un terreno di coltura agarizzato dove ogni singola cellula dell'organismo bersaglio si moltiplicava formando una colonia visibile ad occhio nudo e dal numero di colonie era possibile risalire al numero di batteri presenti.

L'accuratezza del risultato dipendeva dal numero di colonie contate.

3) Negli ultimi venti anni...

sono stati sviluppati numerosi nuovi metodi batteriologici che si basano sulla tecnica della filtrazione per membrana, del numero più probabile o di presenza/assenza e che sfruttano, in genere, l'attività metabolica di specifici enzimi cellulari dei batteri. Alcuni di questi metodi sono attualmente inseriti in normative del settore e in norme tecniche.

4) I passi avanti della biologia molecolare

Negli ultimi decenni sono stati sviluppati nuovi metodi di ricerca dei microrganismi nelle acque basati non più sulla loro coltivazione, ma sulla individuazione di specifiche sequenze geniche, e quindi applicabili a tutti gli agenti biologici, compresi i virus. Con lo sviluppo dell'amplificazione genica (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) sono stati raggiunti livelli di sensibilità mai ottenuti con le altre tecniche di rilevazione. Il sequenziamento dei prodotti di PCR ha consentito la tipizzazione dei microrganismi con un livello di specificità altissimo e con notevole rapidità.

Con l'avvento della PCR Real Time è stato anche possibile seguire l'accumulo del prodotto di PCR continuamente durante la reazione di amplificazione, consentendone perciò la quantificazione.

5) Altri passi verso il futuro

La selezione e la quantificazione dei microrganismi nelle acque attraverso la stima delle loro caratteristiche biochimiche è un criterio non ancora superato e che, più di recente, è entrato in competizione con sistemi innovativi come i moderni biosensori: dispositivi in cui un evento biologico, come la produzione di un enzima, è collegato ad un trasduttore in grado di convertire le reazioni chimiche in segnali processabili e dare informazioni in tempo reale.

6) E' attualmente in corso...

una grande rivoluzione tecnologica che ha portato allo sviluppo di strumenti, come il Next-Generation Sequencing (NGS), che consentono di intraprendere studi di metagenomica per la valutazione delle diversità microbiche in campioni ambientali, inclusi campioni di acque.

L'approccio metagenomico si basa sull'analisi del DNA microbico estratto direttamente da campioni ambientali, permettendo la determinazione e la comprensione di complessi sistemi microbici come anche la scoperta di nuovi geni e la predizione funzionale di specie non coltivabili.

Stiamo andando avanti.....

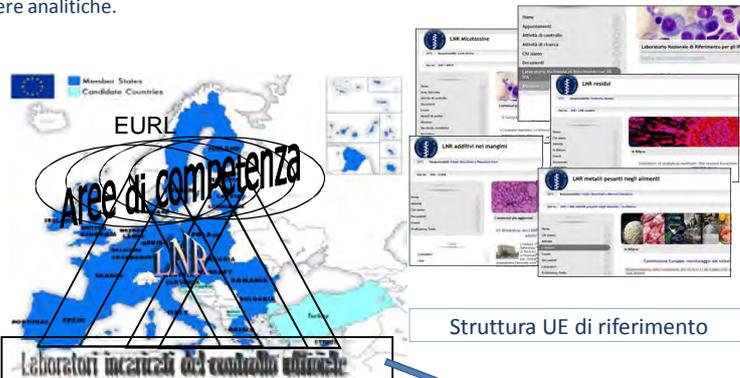
Metrologia per la sicurezza alimentare: il ruolo dei laboratori di riferimento dell'ISS

Fin dalla sua istituzione l'Istituto superiore di sanità ha rappresentato un punto di riferimento nazionale in materia di sicurezza degli alimenti. Con l'evoluzione dei tempi, delle tecniche e della legislazione, anche l'attività dell'ISS si è trasformata, entrando a pieno titolo nel sistema dei laboratori di riferimento previsto dal Reg. (UE) 882/2004, attraverso il quale esso continua ad esercitare funzioni di controllo, formazione e supporto all'Autorità competente e alle strutture operanti sul territorio. L'ISS è inoltre presente nella rete dei Laboratori Europei di Riferimento (EURL) che costituiscono il riferimento a livello europeo per singole filiere analitiche.

Per il suo ruolo cruciale come riferimento nazionale in molti settori di prova, la Legge istitutiva del Sistema di taratura nazionale (273/1991) identifica l'ISS come istituto che svolge attività metrologiche in sinergia con gli istituti metrologici primari. Lo sviluppo della «metrologia» in chimica, a partire dall'introduzione della mole nel Sistema Internazionale delle unità di misura (1971), è essenziale per garantire la comparabilità dei risultati di misurazione attraverso la documentazione della loro riferibilità alla mole.



Dal 2005 l'ISS è membro di una rete di istituti metrologici ed altre organizzazioni in Europa, il cui scopo è migliorare la qualità e la riferibilità delle misure analitiche attraverso la produzione e diffusione di linee guida.



Produzione di Materiali di Riferimento

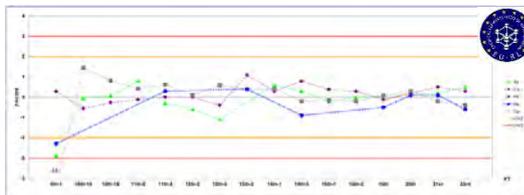


L'attività metrologica dei Laboratori di Riferimento dell'Unione Europea (EURL) e Nazionali (LNR) è esercitata attraverso lo sviluppo di metodi, la produzione di materiali di riferimento, l'organizzazione di prove valutative tra LNR e tra laboratori incaricati del controllo ufficiale, la disseminazione dei principi che sottendono alla qualità analitica. L'accreditamento delle proprie attività di prova ne conferma l'affidabilità.



Monitoraggio delle prestazioni

Carta di controllo Shewart per gli indici di prestazione nelle prove valutative

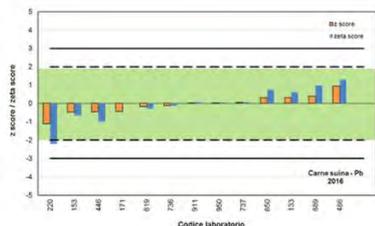


Sviluppo di metodi

Esempio: Ocratossina A nei prodotti a base di carne di maiale. Metodo normato europeo (CEN) in preparazione.



Prove valutative



Disseminazione



Formazione nazionale ed internazionale



Accreditamento



L'attività di EURL e LNR contribuisce, oggi come ieri, in modo sostanziale alla tutela dei consumatori in un'area particolarmente sensibile quale la sicurezza chimica degli alimenti.

Personale coinvolto: Umberto Agrimi, Renata Borroni, Carlo Brera, Laura Ciaralli, Gianni Ciccaglioni, Maria Ciprotti, Cinzia Civitareale, Andrea Colabucci, Ettore Coni, Marilena D'Amato, Francesca Debegnach, Barbara De Santis, Marco Di Gregorio, Mauro Di Pasquale, Maurizio Fiori, Guendalina Fornari, Luswergh, Emanuela Gregori, Stefania Morelli, Maurizio Masca, Marina Patriarca, Valeria Patriarca, Augusto Pastorelli, Antonella Semeraro, Angela Sorbo, Paolo Stachini, Anna Chiara Turco
Dipartimento di Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

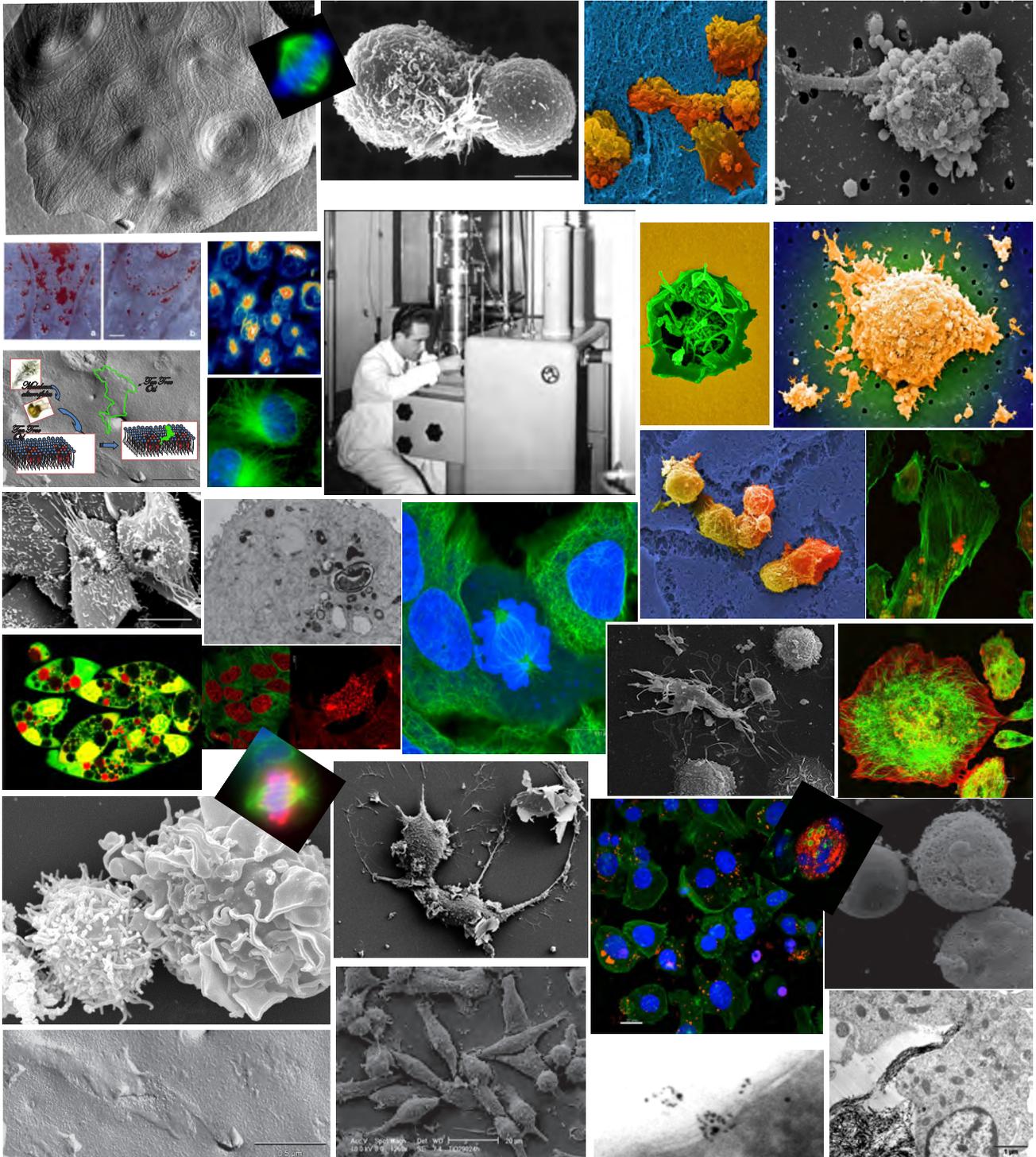
Poster 78

LE MICROSCOPIE AL SERVIZIO DEGLI STUDI IN ONCOLOGIA: DAGLI ANNI '80 AD OGGI

G. Arancia, G. Bozzuto, A. Calcabrini, M. Colone, M. Condello, L. Crateri, G. Formisano, S. Meschini,
A. Molinari, E. Pellegrini, A. Stringaro, L. Toccaceli

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei farmaci

Negli anni '40 fu installato nell'Istituto Superiore di Sanità il primo microscopio elettronico a trasmissione in Italia, a pochi anni dalla sua nascita (Ruska e Knoll, 1933). Da allora la ricerca ultrastrutturale in campo biomedico in Istituto non ha subito interruzioni. Sulla base dell'esperienza progressa ereditata dal "nucleo storico" della microscopia elettronica, da cui proviene il gruppo proponente, in questo poster sono riportate alcune micrografie ottiche ed elettroniche prodotte in quasi 30 anni di studi ultrastrutturali sul meccanismo di azione dei farmaci antitumorali, dei meccanismi responsabili della polifarmacoresistenza, dei processi di migrazione e invasione delle cellule tumorali fino agli attuali studi nel campo della nanotecnologia e della nanomedicina.



LA PROMOZIONE DEL BENESSERE IN TUTTE LE FASI DELLA VITA

ANNA DE SANTI, ELOÏSE LONGO

CON LA COLLABORAZIONE DI : Andrea Geraci, Tiziana Petrucci, Simona Gaudi, Cristina Aguzzoli, Vittorino Andreoli
Alessio Pitidis, Giulia Scaravelli, Nicola Vanacore, Silvia Mendico, Giulio Rapetti Mogol, Alessandra Di Pucchio e Maurizio Pocchiari



Nel Dipartimento di Neuroscienze è presente un gruppo interdisciplinare di Neuroscienze sociali che studia l'interazione e implementazione tra sistemi biologici, processi sociali e comportamentali. Obiettivo: ricerche, attività formative, *best practices* per promuovere salute in tutti i settori e fasi della vita.



Progetto Comunicazione in ambito SLA

Ricerca e formazione nell'ambito della Sclerosi Laterale Amiotrofica SLA con particolare attenzione alla capacità di accoglienza e comunicazione di coloro che assistono i malati SLA nelle diverse fasi della malattia - Manuale di valutazione della comunicazione in ambito SLA.

Progetto Con Fine – Conversazioni di fine vita / Cure Palliative

Studi e formazione per il benessere della persona e dei familiari fino alla fase finale della vita al fine di migliorare l'assistenza e aumentare le competenze degli operatori delle équipes multi-professionali impegnate nelle cure palliative e nel fine vita.



Progetto Benessere e Life Skills

Ricerche e corsi per operatori sociosanitari, insegnanti e formatori impegnati nella promozione del benessere attraverso le abilità di vita (Life Skills), ovvero delle capacità di risolvere i problemi, gestire lo stress e le emozioni utilizzando metodi di provata efficacia che agiscono su mente, corpo e spirito per il mantenimento di stili di vita sani.

Progetto REVAMP – Contrasto alla violenza di genere

Ricerche, attività formative e progettuali per la promozione della salute e la prevenzione della violenza di genere nelle scuole e nei servizi sanitari che si occupano del riconoscimento, accoglienza, presa in carico, accompagnamento della vittima di violenza.



Progetto EPIREVAMP - Biobanca per le donne che hanno subito violenza

Un settore innovativo nell'ambito dell'epigenetica è rappresentato dalla prima biobanca dedicata alle donne che hanno subito violenza. Tale risorsa consentirà di identificare i segni della violenza anche a livello molecolare per prospettare interventi terapeutici più mirati e efficaci.

Progetto Promozione della mobilità sostenibile e prevenzione degli incidenti stradali

Attività formative di sensibilizzazione e prevenzione degli incidenti stradali della mobilità sostenibile rivolte a: insegnanti, operatori dei servizi sociosanitari e operatori che, a vario titolo, operano nell'ambito dei servizi volti alle politiche di miglioramento della qualità di vita.



Sistemi di Sorveglianza in Età Evolutiva: OKkio alla SALUTE e Bambini 0-2 anni

Angela Spinelli, Enrica Pizzi, Paola Nardone, Marta Buoncristiano, Laura Lauria, Daniela Pierannunzio, Silvia Andreozzi, Mauro Bucciarelli, Marina Pediconi
Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute



OKkio alla SALUTE, promosso e finanziato dal Ministero della Salute/CCM, è un **sistema di sorveglianza nazionale** che dal 2007 raccoglie informazioni sullo stato ponderale e gli stili di vita dei bambini di 8-9 anni, con riferimento anche al contesto familiare e scolastico dei bambini.

Le informazioni su **campioni rappresentativi di popolazione** vengono raccolte mediante:

- quattro questionari (bambini, genitori, insegnanti, dirigenti scolastici)
- misurazione diretta di peso e statura dei bambini da personale sanitario formato

Ciascuna delle cinque rilevazioni (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016), con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%), ha coinvolto circa:

45.000 bambini e 2.600 classi III delle scuole primarie
48.000 genitori

1.200 professionisti sanitari

2.500 professionisti operanti nella scuola

OKkio alla SALUTE, ha permesso di:

tracciare per gli indicatori indagati, il profilo di salute dei bambini

favorire il confronto regionale e internazionale

accrescere la consapevolezza dell'importanza della prevenzione fin dall'infanzia

DIFFUSIONE DEI RISULTATI E MATERIALI DI COMUNICAZIONE

Convegni Internazionali, Nazionali e Locali, Pubblicazioni, Report per i professionisti della salute e gli insegnanti, materiali per i genitori, le scuole e i pediatri



Sito web dedicato : www.epicentro.iss.it/okkioallasalute

PRINCIPALI RISULTATI 2014

- il **20,9%** di bambini in **sovrappeso** e il **9,8% obesi**; prevalenze più alte nelle regioni centro-sud e leggera diminuzione del fenomeno nel corso degli anni
- l'**8%** dei bambini salta la **prima colazione** e il **52%** fa una **merenda** di metà mattina abbondante
- il **25%** dei bambini non consuma quotidianamente **frutta e/o verdura** e il **41%** assume abitualmente **bevande zuccherate e/o gassate**
- il **18%** dei bambini pratica **sport** per non più di un'ora a settimana
- il **42%** ha la **TV** nella propria camera, il **35%** guarda la TV e/o gioca con i **videogiochi** più di 2 ore al giorno

PROGETTI INTERNAZIONALI

COSI

Childhood Obesity Surveillance initiative, OMS Europa
WHO Regional Office for Europe, più di 30 Paesi Coinvolti



The Joint Action on Nutrition and Physical Activity
EU'S Health Programme (2014-2020), 26 Paesi Coinvolti
ISS leader di un Work-package e come partner



Hepcom
EU'S Health Programme (2008-2013) 21 partners europei,
da 16 paesi dell'UE - ISS coinvolto in qualità di partner



SORVEGLIANZA BAMBINI 0-2 ANNI

Il Ministero della Salute/CCM ha promosso e finanziato la Sperimentazione di un Sistema di Sorveglianza su alcuni determinanti di salute del bambino, da prima del concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma Nazionale GenitoriPiù. Coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità e in collaborazione con 5 Regioni (Campania, Calabria, Marche, Puglia, Veneto), l'ASL Milano e l'Università Ca' Foscari Venezia. La Sperimentazione ha raccolto informazioni su **7 determinanti di salute** (Figura 1), all'interno dei CV tramite un questionario somministrato alle mamme in occasione della seduta vaccinale del proprio figlio. Realizzata in **13 Distretti Sanitari** sono state coinvolte **14.263 mamme e 153 professionisti sanitari**.



Figura 1 – I 7 Determinanti di salute inclusi nella Sperimentazione

COSA È EMERSO

- **Carenza di conoscenze e frequenti** comportamenti errati sui determinanti esaminati
- **Estrema variabilità** territoriale e per alcune caratteristiche delle mamme
- **Grosse potenzialità** del Sistema per monitorare alcuni determinanti di salute nella prima infanzia e soddisfare un importante bisogno conoscitivo del Paese
- **Possibilità di implementare** un Sistema di Sorveglianza Nazionale affrontando le criticità emerse tenendo conto delle peculiarità di ciascuna Regione

VERSO UNA SORVEGLIANZA NAZIONALE

Il Ministero della Salute con un'Azione Centrale del 2016 ha rifinanziato la Sorveglianza con la finalità di estenderla a livello nazionale.

La Sorveglianza permetterà di:

- **Coprire** il vuoto informativo che c'è in questa fascia d'età
- **Fotografare** i comportamenti indagati e produrre stime nazionali
- **Inserire** altri determinanti tenendo conto degli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione e di quelli Regionali
- **Valutare** l'impatto dei programmi di prevenzione e di promozione della salute rivolti a questo target di popolazione

Progetti realizzati con il supporto finanziario del Ministero della Salute/CCM

MATERIALE INFORMATIVO



La Sorveglianza ha previsto anche la distribuzione di materiale informativo multilingue



Poster 81

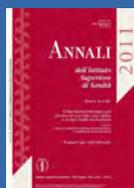
Celebrazione degli 83 anni dell'Istituto Superiore di Sanità • Roma 19-21 aprile 2017

Gli Annali ISS: ieri, oggi e domani

Maria Cristina Barbaro, Alessandra Fuglieni, Federica Napolitani, Ilaria Palazzesi, Laura Radiciotti
Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica/Settore Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità, Roma

federica.napolitani@iss.it

IERI



1938

Sui **Rendiconti** pubblicano scienziati illustri come Enrico Fermi, Daniel Bovet, Ernst Boris Chain

La pubblicazione della rivista non subisce interruzioni neanche durante il secondo conflitto mondiale

1965

La rivista cambia il proprio nome in **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**

I **Rendiconti** e gli **Annali** costituiscono un prezioso patrimonio storico scientifico delle ricerche dell'epoca

Sono disponibili online tutti gli articoli degli **Annali** dal 1965. Dei **Rendiconti** sono disponibili tutti gli indici e numerosi articoli di particolare interesse storico

Gli **Annali** sono indicizzati dalle maggiori basi dati internazionali tra cui Medline, Scopus, Web of Science

Gli **Annali** pubblicano in lingua inglese, hanno un Impact Factor e sono ad accesso aperto

www.iss.it/anna
www.annali-iss.eu

OGGI



DOMANI

OPEN DATA



Obiettivi futuri

- Sempre maggiore qualità nei contenuti
- Nuove soluzioni di peer review
- Nuova veste editoriale e grafica
- Open science - open data
- Maggiore internazionalizzazione
- Diffusione sui social network
- Accessibilità per la mobile technologies
- Utilizzo di nuove tecnologie e metriche

SICUREZZA ALIMENTARE IN CAMPO MICROBIOLOGICO: L'IMPEGNO DELL'ISS DA OLTRE 40 ANNI

Ferrini A.M., Gianfranceschi M.V., Anniballi F., Auricchio B., Ciccaglioni G., Cozzi L., Delibato E., Di Pasquale S., Fiore A., Gattuso A., Losardo M., Santana C., Suffredini E., Appicciafuoco B., Massaro M.R., Pucci E., De Medici D.

Reparto Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti – Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

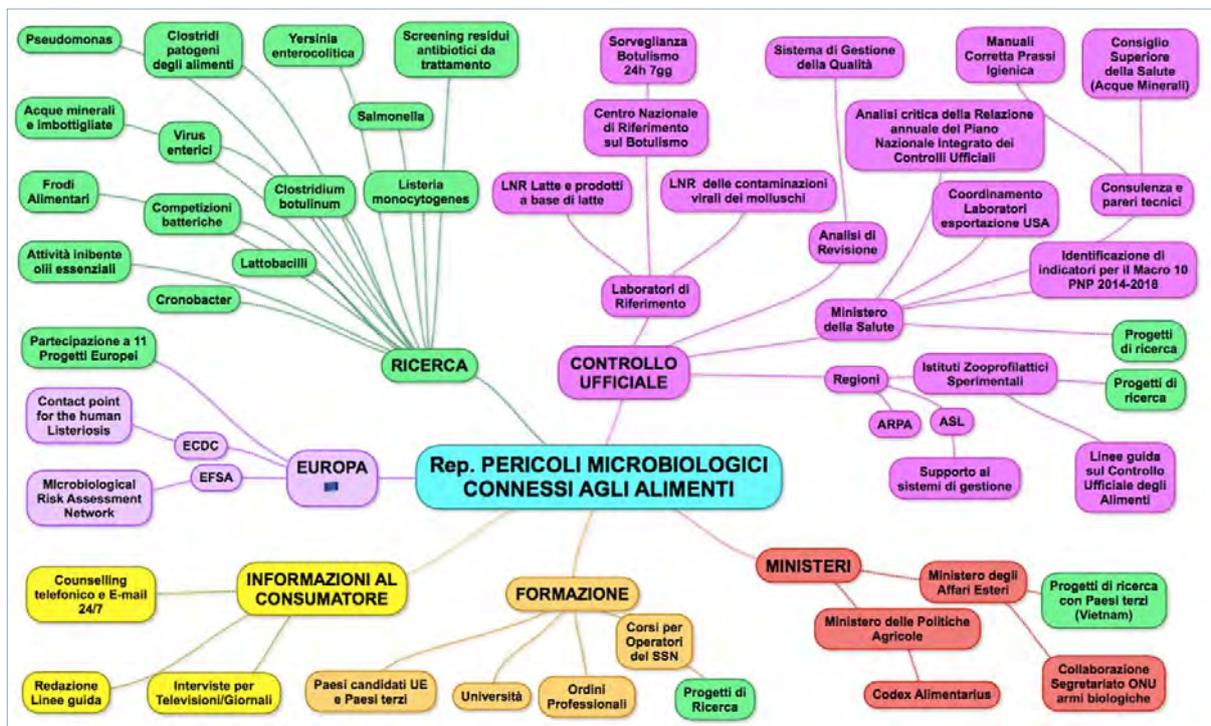
La sicurezza alimentare è un impegno dell'ISS da più di quaranta anni e si basa su attività di controllo e di sorveglianza degli alimenti e dei mangimi. Dal punto di vista microbiologico questo si articola in un approccio integrato di collaborazione del reparto Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti con le principali strutture sanitarie nazionali ed europee ed avvalendosi del supporto della ricerca svolta internamente dai suoi punti di eccellenza nazionali, quali il Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le Contaminazioni Virali nei Molluschi, il LNR per il Latte e i Prodotti a base di Latte, il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo e l'Operational Contact Point dell'ECDC per la listeriosi (v. poster specifici).

Tale eccellenza scientifica ha permesso, dal 1999, la partecipazione a oltre **50 progetti di ricerca nazionali** e a **11 europei**.

Le attività istituzionali di particolare rilevanza riguardano:

1. l'**armonizzazione del controllo ufficiale** sul territorio nazionale mediante elaborazione di metodi analitici, pareri e protocolli tecnici.
2. l'**analisi critica della Relazione Annuale al Piano Nazionale Integrato dei Controlli Ufficiali** che permette al Ministero della Salute e alle Regioni di orientare la programmazione dei controlli secondo un approccio *risk-based*.
3. l'individuazione degli **indicatori per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione** per il Macro10 del PNP 2014-18 «*Rafforzare le attività di prevenzione in sicurezza alimentare ...*» relativamente all'obiettivo centrale «*Sviluppare protocolli di collaborazione tra il settore umano o quello alimentare e veterinario.*»
4. la consulenza in seno alla Sez. III del Consiglio Superiore di Sanità per le **acque minerali**.
5. l'esecuzione di **revisioni e ripetizioni di analisi** nonché conferme diagnostiche per le parti di competenza.
6. la **valutazione dei challenge test** per stabilire la *shelf-life* degli alimenti nel rispetto dei criteri microbiologici fissati dai regolamenti comunitari.
7. la validazione dei **manuali di Corretta Prassi Igienica** per l'autocontrollo delle aziende del settore alimentare.
8. il coordinamento delle attività di controllo ufficiale degli alimenti a base di carne suina destinati all'**esportazione negli USA**.
9. la gestione, in collaborazione con le autorità del SSN, delle **emergenze alimentari** (tra le più recenti: epidemie di **listeriosi** associate al consumo di ricotta (2012) e salume suino (2015-2016); epidemie di **epatite A** associate a frutti di bosco congelati (2013-2014) e frutti di mare (2015); epidemie di **salmonellosi** associate a rucola (2009); focolai di **botulismo** associati a conserve e semi-conserve di produzione industriale (2009-2016).

Le attività analitiche, nell'ambito del controllo ufficiale, svolte dal reparto sono eseguite in accordo con le prescrizioni della norma ISO 17025 «Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura» e dal 2005 il reparto ha accreditato 14 metodi di prova.



Genomica Funzionale: un tema trasversale

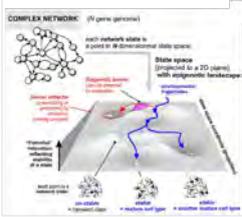
Carè Alessandra^{1,6}, Crescenzi Marco^{2,6}, Gaudi Simona³, Giuliani Alessandro³, Marcon Francesca³, Martire Alberto⁴, Meccia Ettore³, Stazi Maria Antonietta^{5,7}

¹ Centro di riferimento per la medicina di genere, ² Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities (GSCF), ³ Dip. Ambiente e Salute, ⁴ Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci, ⁵ Centro di riferimento per le scienze comportamentali e la salute mentale, ⁶ Dip. Oncologia e Medicina Molecolare, ⁷ Registro Nazionale Gemelli

Il sequenziamento completo del genoma umano ha rivelato che solo una minima parte del genoma, circa il 2%, codifica per proteine mentre il restante 98% è costituito da sequenze di regolazione dell'espressione genica. Tale scoperta ha evidenziato come la vera complessità del genoma abbia poco a vedere con il numero e l'eterogeneità dei suoi geni. Lo studio dell'interazione del genoma con i diversi fattori ambientali rappresenta una delle aree più promettenti per lo studio di patologie complesse e per la medicina di precisione.

Studi di genomica funzionale mediante sequenziamento completo del DNA (exome sequencing, RNAseq), analisi completa del suo stato di metilazione e degli RNA non codificanti trascritti aprono nuove prospettive per comprendere le basi molecolari dell'interazione genoma/ambiente in patologie complesse, oltre che delucidare meccanismi di azione e di tossicità di sostanze e contaminanti ambientali.

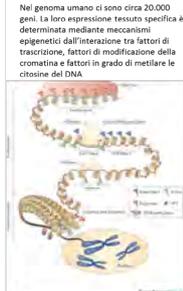
Termodinamica statistica della regolazione biologica



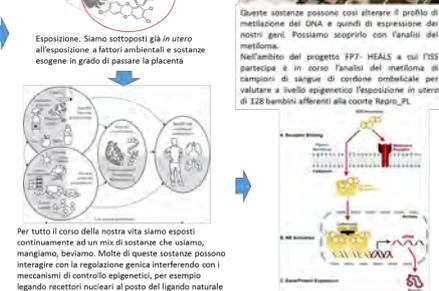
I geni lavorano in reti di relazione, per cui meccanismi causativi lineari (pathways) hanno una utilità molto limitata per comprendere fenomeni come il differenziamento o lo sviluppo di tumori che coinvolgono il posizionarsi dell'intero schema di relazioni su un altro stato di equilibrio. Concetti mutuati dalla termodinamica statistica come quello di rete complessa, attrattore, transiente, spazio delle fasi unito alla possibilità tecnica di misurare contemporaneamente il livello di espressione di migliaia di geni permettono di avere una immagine realistica dei fenomeni.

Esposizione in utero ed epigenetica

<http://www.heals-eu.eu>

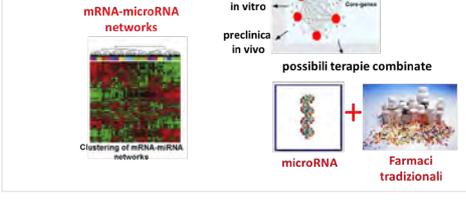


Queste sostanze possono così alterare il profilo di metilazione del DNA e quindi di espressione dei nostri geni. Possiamo scoprire con l'analisi del metiloma.



miRNoma e regolazione dell'espressione genica

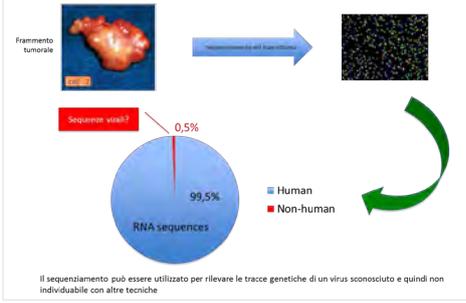
I microRNA sono delle piccole molecole di RNA non codificante attualmente considerate degli importanti regolatori dei processi cellulari, incluso il processo di trasformazione e progressione tumorale. Modulando l'espressione genica di centinaia di geni bersaglio, i microRNA svolgono un ruolo chiave all'interno di importanti circuiti molecolari. L'analisi dei profili di espressione dei microRNA ne ha dimostrato la validità clinica nella diagnosi e prognosi di numerose patologie. Il ripristino di una corretta espressione dei microRNA in combinazione con terapie più tradizionali rappresenta una nuova possibile strategia terapeutica.



epiREVAMP: studio dei determinanti epigenetici associati alla violenza sulla donna



Il sequenziamento può essere utilizzato per scoprire virus oncogeni sconosciuti



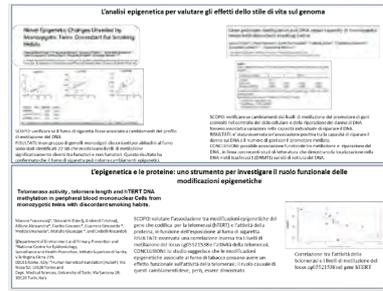
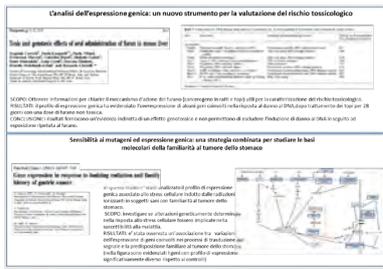
Il modello dei Gemelli Monozigoti in Epigenetica

Il confronto delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per patologia (o esposizione), costituisce una nuova frontiera della ricerca biomedica permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto. Il Registro Nazionale Gemelli del nostro Istituto partecipa a progetti internazionali e nazionali che stanno utilizzando questa strategia di ricerca.



La genomica funzionale nella ricerca preclinica in vivo.

La genomica funzionale e lo studio delle modificazioni epigenetiche avranno un peso sempre maggiore nell'impennatura della ricerca preclinica, soprattutto in ambito ad alto tasso di sviluppo e innovazione, come la farmacologia del sistema nervoso centrale e dei tumori. Uno dei problemi principali del drug discovery in questi campi è l'effetto "omologia" che porta alla chiusura precoce di moltissimi trial (falli), soprattutto in fase II, per inefficacia dei farmaci in studio, problema di cui si è già parlato in un articolo di questo giornale (1). In questo numero analizziamo il problema analitico e proponiamo alcune nuove strategie di lavoro e preclinica (in vitro e in vivo) che, grazie alla tecnologia della spettrometria di massa, permettono di risolvere il problema analitico e di migliorare la qualità dei dati preclinici. In questo numero analizziamo il problema analitico e proponiamo alcune nuove strategie di lavoro e preclinica (in vitro e in vivo) che, grazie alla tecnologia della spettrometria di massa, permettono di risolvere il problema analitico e di migliorare la qualità dei dati preclinici.



Wang M et al. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14: 475-96.
Marin S, Aho David. 2017; 18 luglio e 24.8.
Marin S, Gauri. 2012; 13.7.15n.

L'attenzione dell'Istituto per le malattie della coagulazione

Francesca Abbonizio*, Adele Giampaolo*, Romano Arcieri° e Hamisa Jane Hassan*

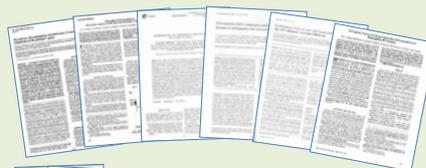
*Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare,

° Servizio Tecnico Scientifico Grant Office e Trasferimento Tecnologico

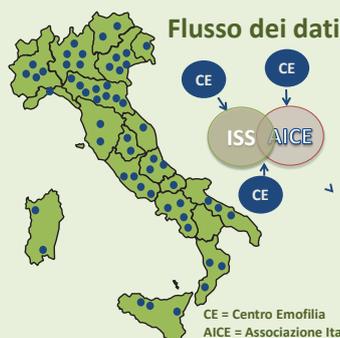
COSA SONO LE MALATTIE DELLA COAGULAZIONE

Sono malattie rare determinate da un difetto genetico che comporta l'incapacità del sangue di coagulare correttamente poiché manca uno degli specifici fattori della coagulazione. I sintomi comportano sanguinamenti ed emorragie, spesso spontanee, che possono mettere a rischio la vita del paziente. La terapia consiste in infusioni endovenose di farmaci plasmaderivati o ricombinanti a intervalli regolari, come prevenzione delle emorragie, o con trattamento immediato in caso di sanguinamento

Dal 1988 L'ISS ha implementato un Registro per le coagulopatie, dedicato prevalentemente alla sorveglianza delle infezioni da HIV nella popolazione coagulopatica



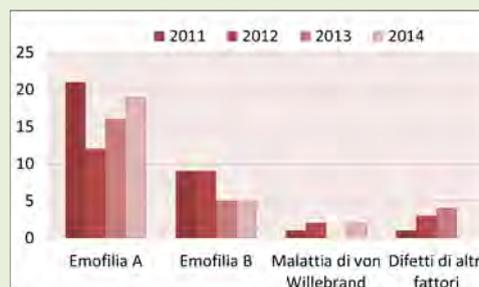
Dal 2006 il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite è stato riformulato inserendo dati epidemiologici, clinici e terapeutici provenienti dai Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale



Pazienti (2015)



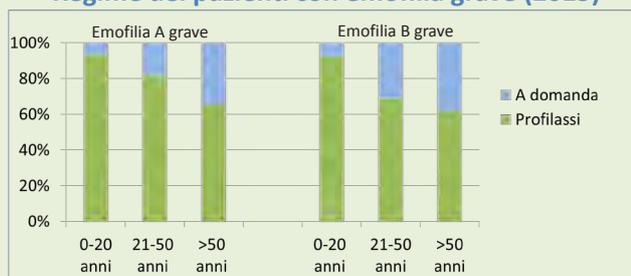
Nuovi nati 2011-2014



Reazioni avverse (2015)

Pazienti	Totale HIV+	HIV e HCV	Totale HCV+	Inibitore +
Emofilia A	189	171	1.214	380
Emofilia B	52	38	182	13
Malattia di Von Willebrand	9	4	107	3
Difetti di altri fattori della coagulazione	3	-	55	3
TOTALE	253	213	1.558	399

Regime dei pazienti con emofilia grave (2015)



FINALITA' DEL REGISTRO

- Garantire la sorveglianza epidemiologica e clinica dei pazienti affetti da coagulopatie congenite
- Fornire una stima del fabbisogno dei fattori della coagulazione utilizzati nel trattamento
- Fornire uno strumento agli organi decisori per una programmazione sanitaria e per l'ottimizzazione delle risorse disponibili

PROSPETTIVE FUTURE

- Valutazione del rischio/beneficio delle nuove terapie con FVIII e FIX ad aumentata emivita, che riducono la numerosità delle infusioni.
- Sviluppo di piattaforme per la raccolta di dati su specifici gruppi di pazienti.

Nuove strategie di ricerca per la cura delle leucodistrofie, malattie rare del sistema nervoso

Gruppo di lavoro ISS:

NEURO: Elena Ambrosini, Angela Lanciotti, Maria Stefania Brignone, Tamara Petrucci, Pompeo Macioce, Cinzia Mallozzi, Caterina Veroni
FARVA: Sergio Visentin, Chiara De Nuccio, Paola Molinari
RARE: Marina Ceccarini
FAST: Marco Crescenzi, Serena Camerini, Gianfranco Macchia

Collaborazioni esterne:

Prof. Enrico Bertini, Stefania Petrini Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
 Prof. Mauro Pessia, Luigi Catacuzzeno, Università degli Studi di Perugia
 Prof.ssa Maria Cristina D'Adamo, Università di Malta (ImSida), Malta
 Prof. Raul Estevez, Università di Barcellona, IDIBELL, Spagna



Le **MALATTIE RARE (MR)** sono un ampio ed eterogeneo gruppo di patologie definite dalla bassa prevalenza nella popolazione.

A livello europeo così come in Italia, in base alle indicazioni, si definisce "rara" una malattia che colpisce non più di 5 pazienti su 10.000 abitanti (come definito dal «Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999- 2003»).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che esistono tra 6.000 e 7.000 distinte MR, che colpiscono complessivamente circa il 3-4% della popolazione.

In totale si stimano tra 27 e 36 milioni di persone coinvolte nella sola Unione Europea (UE) di cui circa 1-2 milioni in Italia.



L'**80% delle MR è dovuto a cause genetiche**. Il restante 20% è invece il risultato di fattori associati all'alimentazione, all'ambiente, a infezioni o ad abnormi reazioni immunitarie.

Benché si differenzino tra di loro per cause patogeniche e organi colpiti molti sono i tratti che accomunano queste malattie e che ne fanno una realtà unitaria: cronicità ed elevata mortalità, effetti disabilitanti e difficoltà di cura, complessità della gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari. Per queste caratteristiche, queste malattie sono accomunate dalla loro complessità e dalla difficoltà di effettuare una tempestiva e corretta diagnosi. Solo una piccola percentuale di esse può contare su terapie risolutive.

LEUCODISTROFIE

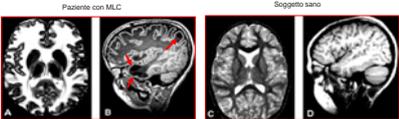


Sono un gruppo di malattie rare ed ereditarie, gravemente invalidanti, che interessano la sostanza bianca encefalica caratterizzate in particolare dalla degenerazione della mielina, la guaina isolante che riveste le cellule nervose.

In funzione del tipo di danno che arrecano alla mielina, le LEUCODISTROFIE vengono suddivise in:

- **DEMIELINIZZANTI** → caratterizzate da un'anormale formazione della mielina
- **IPOMIELINIZZANTI** → caratterizzate da una ridotta formazione della mielina
- **SPONGIFORMI** → caratterizzate da degenerazione cistica della mielina

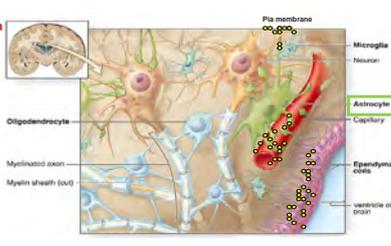
MLC: Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali



Malattia genetica rara ad esordio infantile, clinicamente caratterizzata da:

- Macrocefalia
- Lento e progressivo deterioramento delle capacità motorie
- Atassia
- Spasticità
- Attacchi epilettici
- Ritardo mentale

Mutazioni genetiche nel gene **MLC1** sono la causa della MLC

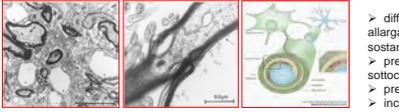


Nel cervello umano e murino la proteina MLC1 è espressa dagli **ASTROCITI** cellule gliali che supportano la funzionalità dei neuroni e la formazione della mielina

(Schmitt, 2003; Tejima, 2004; Boer, 2005; Ambrosini, 2007)

Analisi MRI

(Langecker PA et al., 2002, modified)



diffuso allargamento della sostanza bianca

presenza di cisti sottocorticali bilaterali

presenza di vacuoli

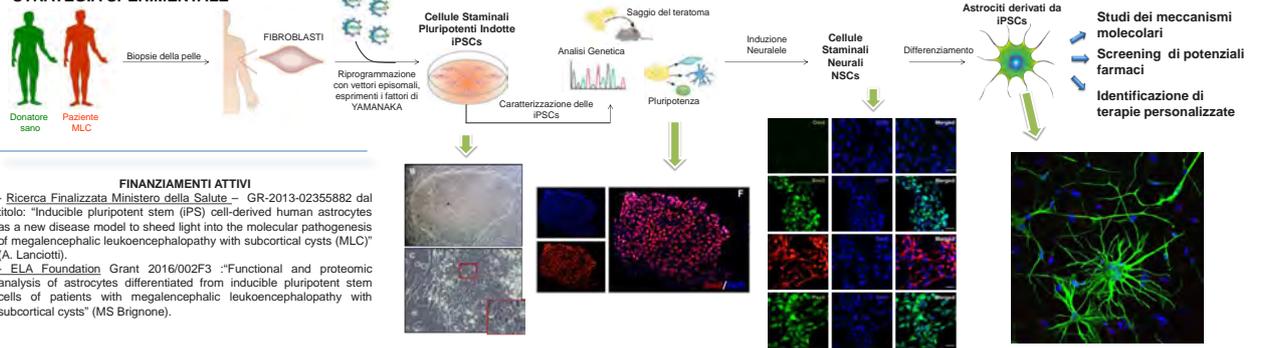
incompleta compattazione degli strati più esterni della mielina

OBIETTIVO DELLE RICERCHE: comprendere quali siano le alterazioni funzionali degli astrociti che causano i danni cerebrali nella MLC e identificare strategie terapeutiche.

RAZIONALE: GENERARE ASTROCITI DALLA CUTE DI PAZIENTI CON MALATTIE RARE CHE COLPISCONO IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE PER LO STUDIO DEI MECCANISMI DI DANNO E L'IDENTIFICAZIONE DI TERAPIE

Considerata l'impossibilità di ottenere cellule dal cervello di pazienti, per effettuare questi studi è stato sviluppato in ISS un nuovo modello cellulare che prevede il differenziamento in astrociti di cellule della pelle prelevate da pazienti mediante microbiopsie. Queste cellule saranno utilizzate per selezionare farmaci in grado di ripristinare le funzioni di MLC1, permettendo lo sviluppo di terapie individualizzate per la MLC. Le stesse metodologie potranno essere applicate allo studio di altre leucodistrofie.

STRATEGIA SPERIMENTALE



FINANZIAMENTI ATTIVI

- Ricerca Finalizzata Ministero della Salute - GR-2013-0235882 dal titolo: "Inducible pluripotent stem (iPS) cell-derived human astrocytes as a new disease model to shed light into the molecular pathogenesis of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)" (A. Lanciotti).

- ELA Foundation Grant 2016/002F3 "Functional and proteomic analysis of astrocytes differentiated from inducible pluripotent stem cells of patients with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts" (MS Brignone).

Il nostro impegno per la promozione della cultura scientifica nelle scuole

Maria Cristina Barbaro (a), Paola De Castro (a), Anna Maria Rossi (a), Sandra Salinetti (a), Elena Ambrosini (b), Roberta De Simone (b), Annalisa Pantosti (c), Claudia Lucaelli (c), Annarita Barbaro (a), Eugenio Sorrentino (d), Cristina Agresti (b)

(a) Servizio Comunicazione e Conoscenza Scientifica, (b) Dipartimento di Neuroscienze, (c) Dipartimento di Malattie Infettive, (d) Servizio di prevenzione e protezione dei lavoratori

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è da anni impegnato in attività di divulgazione scientifica nelle scuole con progetti specifici e iniziative collegate alle sue attività di ricerca per la tutela e la promozione della salute pubblica.

OBIETTIVO creare maggiore coinvolgimento di insegnanti e studenti su temi di salute favorendo un processo condiviso di **empowerment**.



Alternanza scuola lavoro

Con la Legge 107/2015 gli studenti delle scuole secondarie di II grado devono svolgere periodi di alternanza scuola lavoro. L'ISS aderisce con:



50 percorsi formativi
13 scuole partecipanti con **260** studenti
 più di **13.500** ore offerte
 oltre **200** ricercatori coinvolti
35 scuole in lista d'attesa



Risorsa didattica europea online gratuita per studenti e insegnanti su microrganismi, igiene, vaccini e uso corretto degli antibiotici. L'ISS collabora dal 2009 traducendo e adattando il sito www.e-bug.eu al contesto italiano.

Seminari e incontri

Martedì scuola&salute, incontri su tematiche di scienza rivolti agli insegnanti (2010-2015):

18 seminari
37 ricercatori
77 insegnanti



Festival della scienza di Genova

Evento nazionale e internazionale di divulgazione della scienza. L'ISS ha partecipato con percorsi interattivi in cui i ricercatori hanno illustrato argomenti scientifici di attualità a studenti delle scuole medie e superiori (2015 e 2016):



2015



2016

8 percorsi
54 ricercatori
300 studenti



La salute nell'astuccio, convegni per gli studenti in occasione della settimana della cultura scientifica (2011 e 2012):

2 edizioni
14 ricercatori
400 studenti



Dispense per la scuola

Monografie per studenti e insegnanti con contributi di esperti ISS per fornire spunti didattici su temi scientifici e promuovere consapevolezza su tematiche di salute.



Notte europea dei ricercatori

Iniziativa europea di comunicazione scientifica, che porta la scienza e i ricercatori tra i cittadini. L'ISS ha partecipato nel 2016 con:

11 conferenze
47 mostre e **9** visite guidate in laboratori e biblioteca
1.000 persone (**300** studenti)
 circa **250** ricercatori e tecnici



Materiali disponibili su **LA SCUOLA E NOI** da www.iss.it/publi

EnterNet Italia: Sorveglianza delle malattie trasmesse da alimenti e acqua

Ida Luzzi, Anna Maria Dionisi, Claudia Lucarelli, Aurora Garcia Fernandez, Slawomir Owczarek, Ildo Benedetti, Sergio Arena
 Dipartimento di Malattie Infettive
 Gaia Scavia, Stefano Morabito, Fabio Minelli, Rosangela Tozzoli, Antonella Maugliani, Valeria Michelacci, Monica Gianfranceschi, Antonietta Gattuso
 Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria



Partecipa alla sorveglianza europea delle Foodborne and Waterborne Diseases



Trasmette i dati di sorveglianza di laboratorio al Ministero della Salute



Trasmette dati epidemiologici al sistema **TESSy** Indicator-based surveillance

Flusso informazioni e ceppi batterici

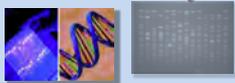


Fornisce informazioni tecnico scientifiche all'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare



Trasmette dati di caratterizzazione genetica dei ceppi isolati al sistema

Molecular TESSy



Isolate-based surveillance

Patogeni inclusi nella sorveglianza

- Salmonella
- Campylobacter
- E. coli produttori di Shigatossina (STEC) (vedi poster specifico)
- Listeria (vedi poster specifico)
- Shigella
- Yersinia

Condivide informazioni e protocolli con la rete EnterNet



Risponde alle allerte internazionali attraverso il sistema di Epidemic Intelligence

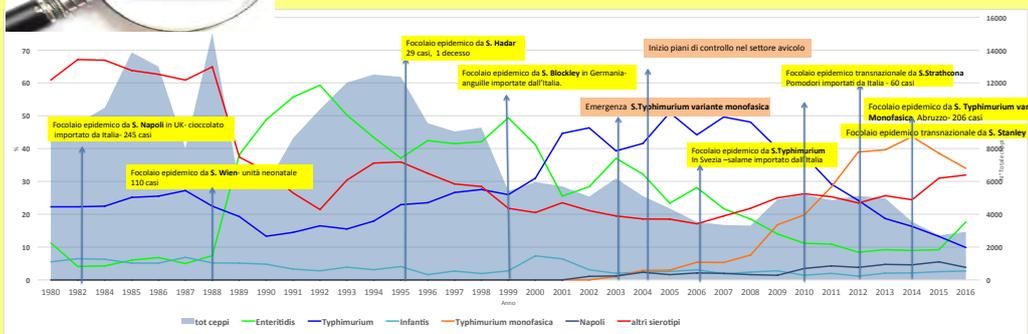
Epis

Event-based surveillance

- ### Obiettivi
- Monitoraggio** degli isolamenti in Italia
 - Analisi** dei dati di sorveglianza
 - Caratterizzazione** fenotipica dei ceppi isolati
 - Standardizzazione** di metodi di caratterizzazione fenotipica
 - **Individuazione** tempestiva di eventi epidemici sul territorio nazionale e transnazionale



Salmonella: frequenza principali sierotipi, totale isolamenti per anno, eventi epidemici, 1980-2016



Il Morbillo verso l'eliminazione: dal Medioevo alla Rete Nazionale dei Laboratori di Riferimento per il morbillo e la rosolia **MoRoNet**.

Fabio Magurano*, Melissa Baggieri, Antonella Marchi, Paola Bucci, Loredana Nicoletti



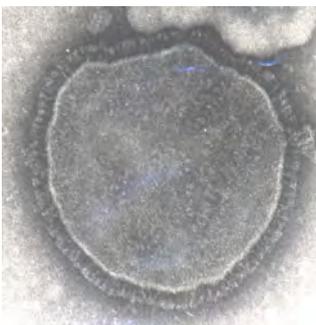
Fu Razes (865-925) il più eminente e originale rappresentante della medicina arabo-musulmana del Medioevo il primo a postulare il morbillo come malattia differenziandola dal vaiolo.



Nel 1757 il medico Scozzese, Francis Home dimostrava che il sangue dei pazienti con il morbillo era in grado di trasmettere la malattia.



Il virus fu definitivamente isolato nel 1954 da John F. Enders e da Thomas C. Peebles, che per primi riuscirono a coltivare il virus in cellule di rene umano. Nel 1963 il ceppo Edmonston divenne la base per il vaccino contro il morbillo introdotto negli Stati Uniti e per i prodotti ancora più attenuati sviluppati negli anni successivi.



Il Morbillo è un'infezione sistemica causata da un virus, un Paramyxovirus del genere *Morbillivirus* famiglia *Morbilliviridae*, e come tutti i paramyxovirus è un virus rivestito, con un genoma costituito da un singolo filamento RNA negativo.

PATOGENESI

- trasmissione respiratoria del virus
- replicazione rinofaringea e nei linfonodi circostanti
- viremia primaria 2-3 giorni dopo l'esposizione
- viremia secondaria 5-7 giorni dopo l'esposizione e diffusione nei tessuti

Sintomatologia clinica

- durata incubazione 10-12 gg
- fase prodromica:
 - graduale aumento della febbre
 - tosse, rinite, congiuntivite
 - macchie di Koplik
- esantema maculopapulare
 - 2-4 giorni dopo il prodromo, 14 giorni dopo l'esposizione
 - persiste 5-6 giorni
 - inizia su viso e sulla parte superiore del collo

Aspetti principali della malattia (dati OMS).

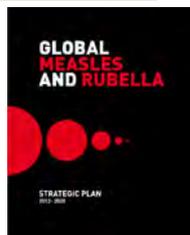
- Nonostante la disponibilità di un vaccino sicuro e conveniente il morbillo rimane una delle principali cause di morte tra i bambini.
- Nel 2015, ci sono stati 134 200 decessi per morbillo nel mondo - circa 367 morti ogni giorno o 15 morti ogni ora.
- La Vaccinazione contro il morbillo ha portato, tra il 2000 e il 2015, un calo del 79% nei decessi per morbillo in tutto il mondo.
- Nel 2015, circa l'85% dei bambini del mondo ha ricevuto una dose di vaccino contro il morbillo dal loro primo compleanno attraverso i servizi sanitari di routine - dal 73% nel 2000.
- Durante il periodo 2000-2015, si stima che la vaccinazione contro il morbillo ha impedito 20,3 milioni di morti, dato che fa del vaccino contro il morbillo uno dei migliori investimenti in sanità pubblica.



Nel 2001, viene lanciata la "Measles Initiative" un partenariato tra Croce Rossa Americana, Nazioni Unite, CDC, Unicef e OMS.

Obiettivo – riduzione della mortalità

Il Global Vaccine Action Plan (GVAP), approvato nel 2012 dall'Assemblea Mondiale della Sanità illustra il percorso attraverso il quale i vari Paesi lavorando assieme e di concerto con i componenti della «Measles Initiative» potranno realizzare un mondo libero dal morbillo, dalla rosolia e dalla rosolia congenita. Nel piano si ribadisce l'importanza ad una rapida ed accurata diagnosi di queste malattie da eseguire attraverso la rete globale di laboratori.



Nel 2002 viene fondato il «WHO European Measles & Rubella Laboratory Network (Labnet)», una rete di laboratori dell'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) comprendente 72 laboratori, di cui 48 laboratori di riferimento nazionale (NL) sotto la supervisione di 3 laboratori di riferimento regionale (RRL).

Il network globale dei laboratori OMS è organizzato su quattro livelli:

- Laboratori Globali Specializzati (GLS)
- Laboratori di Riferimento Regionale (RRL)
- Laboratori di riferimento Nazionali (NL): in Italia presso l'ISS
- Laboratori Sub-Nazionali (SNL): in Italia i laboratori appartenenti alla rete MoRoNet

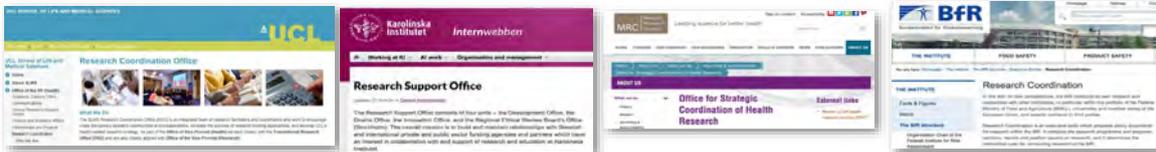


Il 20 marzo 2017 presso l'ISS viene ufficializzata la costituzione di MoRoNet. L'Italia quindi si dota quindi dell'ausilio di un sistema di sorveglianza sensibile e specifico, in grado di rilevare ed identificare tempestivamente i casi e i focolai di morbillo e rosolia, nonché essenziale per monitorare l'efficacia dei programmi di vaccinazione. MoRoNet assieme al raggiungimento delle coperture vaccinali previste dal Piano di Eliminazione permetterà al Paese di raggiungere l'eliminazione di morbillo e rosolia.

* Dr. Fabio Magurano
Laboratorio Nazionale di Riferimento per Morbillo e Rosolia WHO-(LabNet)
Rete Nazionale dei Laboratori di Riferimento per il morbillo e la rosolia
www.moronetlab.it
Dipartimento di Malattie Infettive
Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena 299 - 00161 Roma

Servizio Coordinamento e Supporto alla Ricerca (CoRi) La Ricerca per la Ricerca

A. Athanasiadou, E. Bravo, F. Capone, G. Carpinelli, M.C. Errico, L.M. Fatta, F. Fulceri, V. La Sorsa, C. Morciano, F. Moretti, M.R. Napolitano, S. Paradisi, F. Santoro, M.L. Scattoni, A. Tancredi, E. Toschi, A. Valerio, L. Minghetti



Con il recente riordino anche l'Istituto Superiore di Sanità, come altri grandi istituti di ricerca biomedica, si è dotato di un nuovo servizio dedicato al coordinamento e alla promozione della ricerca biomedica e sanitaria a livello nazionale e internazionale.

Attività CoRi

- **coordinamento:**
 - attività relative alle infrastrutture europee in ambito biomedico
 - progetti strategici di interesse nazionale ed europeo
 - reti nazionali
- **supporto e promozione della qualità della ricerca**
- **sviluppo di strumenti e buone pratiche utili ad affrontare le nuove sfide della ricerca biomedica**



Le Infrastrutture di Ricerca Europee e i nodi italiani



European Research Infrastructure Consortium (ERIC): è uno strumento giuridico voluto dalla Commissione Europea per facilitare, con l'aiuto degli Stati Membri, la creazione e il funzionamento di infrastrutture di ricerca ad interesse europeo.

EATRIS-ERIC (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine), l'infrastruttura europea per la valorizzazione della medicina traslazionale, e lo sviluppo di molecole, farmaci, vaccini e tecniche di imaging e *tracers*. **A_IATRIS** (Italian Advanced Translational Research Infrastructure) è il nodo nazionale, coordinato dall'ISS e costituito 17 istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale, in grado di fornire contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale.

BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure) è l'infrastruttura dedicata alle Biobanche e Risorse Bio-Molecolari. Il nodo italiano, **BBMRI.it**, include 80 Biobanche, Centri di risorse biologiche e Collezioni di campioni biologici umani e fornisce servizi in specifiche aree del biobanking, attraverso 4 "Common Services" (Gestione della qualità, Information Technology, aspetti etiche, legali e sociali e formazione).

ECRIN-ERIC (European Clinical Research Infrastructure Network) è l'infrastruttura dedicata alla promozione di studi clinici multinazionali no-profit. **ItaCRIN** è il nodo italiano, costituito da una rete di 9 istituzioni italiane e coordinato dall'ISS su mandato del Ministero della Salute.

Reti a carattere nazionale

Reti clinico-scientifiche per la promozione del benessere della popolazione e della nazione attraverso ricerca clinica avanzata.

Tra queste, le reti per la promozione del neurosviluppo e della salute di bambini ed adolescenti; il coordinamento del Network Italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico e dell'Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei Disturbi dello Spettro Autistico.

Attività nell'ambito della programmazione europea

Un obiettivo importante del servizio è quello di rafforzare il collegamento e la sinergia dell'ISS con le politiche e la programmazione comunitaria, in stretta collaborazione con il Servizio Grant Office e Trasferimento Tecnologico e con l'Ufficio ISS per le relazioni europee, istituito presso Bruxelles.

Partecipazione ad azioni europee

**Progetto ERA-NET TRANSCAN-2:
Aligning national/regional translational
cancer research programmes and activities**



Coordinato dal Ministero della Salute e finanziato nell'ambito del programma quadro europeo per la ricerca e l'innovazione Horizon 2020, dal 2015 al 2019. Il progetto, in continuità con il precedente ERA-NET TRANSCAN (fp7, 2011-2014), ha il principale obiettivo di armonizzare, collegare e coordinare i programmi di finanziamento della ricerca traslazionale sul cancro delle agenzie e ministeri aderenti. Il consorzio comprende 28 partners di 15 Stati Membri, 3 Paesi associati e un terzo Paese.

Concentrando le risorse dedicate, TRANSCAN-2 è in grado di fornire la massa critica, sia scientifica che finanziaria, necessaria per affrontare temi di ampia rilevanza e implementare in modo globale le conoscenze acquisite. Tramite il lancio di bandi europei annuali, vengono finanziati progetti di ricerca collaborativi trans-nazionali per la ricerca di eccellenza.

L'ISS è compreso del network e lavora come partner istituzionale del Ministero della Salute per il coordinamento e management del progetto.

Promozione di iniziative per valorizzare la ricerca biomedica e sanitaria

La ricerca biomedica e sanitaria ha notevolmente contribuito a migliorare gli esiti di salute. Tuttavia gli studi e il dibattito internazionale rilevano la necessità di intraprendere iniziative volte ad incrementarne il valore e il trasferimento alla clinica e a ridurre gli sprechi evitabili.

Principali iniziative da intraprendere:

- implementazione di meccanismi per orientare la ricerca verso obiettivi rilevanti per gli *end-user*;
- azioni per assicurare il rigore degli studi nella pianificazione, conduzione, analisi, accessibilità e descrizione;
- azioni volte a migliorare l'efficienza degli aspetti gestionali della ricerca biomedica.

I quesiti sono rilevanti per gli "end user"?	Disegno, conduzione, e analisi sono appropriati?	Gli aspetti regolatori e gestionali sono efficienti?	La reportistica degli studi è interamente accessibile?	La reportistica degli studi è completa e utilizzabile?
Quesiti di ricerca di scarsa importanza Esiti importanti non considerati Oltre 50% degli studi concepito senza tenere conto revisioni sistematiche esistenti	Oltre 50% degli studi non adotta adeguate misure per ridurre: • i bias • la non adeguata potenza statistica • l'inutile replicazione di studi già condotti	Inefficienze nel completamento degli studi Scarsa riutilizzo dei dati Mancata promozione di ricerca valutativa come parte integrante delle <i>good clinical practices</i>	Oltre il 50% degli studi non è mai reso interamente accessibile <i>Under-reporting</i> degli studi con risultati negativi Distorta reportistica dei dati presentati	Più del 30% dei trial non è sufficientemente ben descritto Più del 50% degli esiti pianificati negli studi non è riportato I risultati spesso non sono interpretati nel contesto di una revisione sistematiche delle prove già disponibili

Sprechi nella ricerca: aree di intervento

Modificato da "Moher D. et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: who's listening? Lancet. 2016

Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale

realizzazione grafica di Stefano Bonifazi

F.Bohicchio, M.Ampollini, P.Bartolini, S.Bonifazi, B.Caccia, A.Campa, C.Capone, C.Carpentieri, V.Dante, A.Ferro, G.Gigante, A.Galluzzi, P.Del Giudice, M.Mattia, C.Nuccetelli, A.Pazienti, E.Petetti, A.Polichetti, R.Pozzi, S.Pozzi, E.Soulier, S.Razeto, S.Valentini, G.Venoso.



Fin dalla sua nascita l'ISS ha avuto un ruolo importante a livello nazionale e internazionale per quanto riguarda la tutela e la promozione della salute pubblica relativamente alla protezione dai rischi derivanti dalle esposizioni a radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, l'ottimizzazione degli usi medici delle radiazioni e lo sviluppo di metodi fisico-computazionali per la salute.

L'attività di ricerca svolta in questo settore permette di fornire supporto al servizio sanitario nazionale in materia di:

- valutazione delle esposizioni alle radiazioni (ionizzanti e non ionizzanti) e dei conseguenti effetti sanitari;
- usi medici delle radiazioni (ionizzanti e non ionizzanti) e metodi fisici (sperimentali, modellistici e computazionali) per la salute;
- coordinamento di attività nazionali (e partecipazione a quelle internazionali), incluso elaborazione di proposte normative.



Laboratorio di calcolo

Le risorse di calcolo ad alte prestazioni disponibili sono utilizzate principalmente per le simulazioni Monte Carlo e le altre attività di simulazione numerica richieste dalle attività progettuali.



Laboratorio di elettronica

Progettazione elettronica integrata (VLSI) e dispositivi a elettronica discreta; CAD Elettronico (CAE Orcad - Cadence); Progettazione PCB e simulazione; Progettazione con FPGA.



Laboratorio di radioattività



Analisi di spettrometria gamma su campioni solidi e liquidi con l'uso di spettrometri. Misure di concentrazione di radon con strumenti attivi e passivi.



Laboratorio radiazioni non ionizzanti



Spettroscopia dielettrica a radiofrequenza su campioni cellulari. Sistema espositivo laser per campioni biologici.



Sviluppo di modelli fisico-computazionali per lo studio degli effetti delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti in campo **terapeutico, diagnostico e ambientale** a fini di ottimizzazione e radioprotezione. Tecniche di simulazione numerica per la valutazione della dose.



Valutazione, prevenzione e riduzione dei rischi per la salute dovuti all'esposizione a **radiazioni ionizzanti**:

- al **radon** nelle abitazioni e nei luoghi di lavoro, tramite il **coordinamento del Piano Nazionale Radon**;
- alla radioattività artificiale e naturale nell'ambiente, nelle acque potabili, negli alimenti e nei beni di consumo;



Sviluppo di **modelli fisico-computazionali** e di metodi di analisi dei dati per lo studio di **sistemi biologici complessi**. In particolare il problema della comprensione di un sistema complesso come il cervello porta allo sviluppo e al mantenimento di elevate competenze di carattere teorico e computazionale.



Attività di formazione, informazione ed elaborazione normative sui rischi connessi alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.



Valutazione, prevenzione e riduzione dei rischi per la salute dovuti all'esposizione alle **radiazioni non ionizzanti**:

- in **campo ambientale** (esposizione a radiazione solare, ecc.)
- in **ambito medico** (HIFU-High Intensity Focused Ultrasound, Risonanza Magnetica, ecc.)
- nel settore delle **esposizioni volontarie** (trattamenti estetici, giocattoli, telefonia cellulare).



Alcune delle numerose collaborazioni:



Poster 91

Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN): 58 anni di collaborazione e ricerca nel campo della fisica per la salute



1934

Il 21 aprile viene inaugurato l'Istituto di Sanità Pubblica che "con sede a Roma, opera al servizio del Ministero dell'Interno come centro di ricerca, indagini e accertamenti riguardanti i servizi per la pubblica sanità e per la specializzazione del personale del suddetto servizio nel Regno".



L'Ufficio del Radio, presso cui lavoravano, guidati da Enrico Fermi, Franco Rasetti, Emilio Segrè, Edoardo Amaldi e Bruno Pontecorvo, **si trasferisce da via Panisperna all'Istituto di Sanità Pubblica**. L'Ufficio del Radio era incaricato del controllo e della calibrazione dei preparati di radio usati in medicina e della loro distribuzione agli ospedali. Al momento della sua inaugurazione l'Istituto di Sanità Pubblica era costituito da quattro Laboratori: Chimica, Fisica, Malariologia e Microbiologia.



1951 - 2015

Nel 1951 nasce l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Nel 1957 viene aperta una sua sezione presso il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità, poi Gruppo Collegato Sanità presso il Dipartimento Tecnologie e Salute.



testimonianze:

Ugo Amaldi

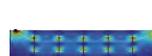
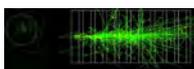


A quell'epoca [1957] noi ricercatori vedevamo l'attività dell'Istituto essenzialmente come ricerca fondamentale [...] Marotta e Ageno volevano che si facesse scienza perché ritenevano che chi avesse fatto soltanto controlli avrebbe perso il contatto con la conoscenza avanzata che fornisce la scienza di base e, ben presto, non sarebbe stato nemmeno in grado di affrontare i sempre nuovi compiti istituzionali.



Temi attuali di collaborazione tra ISS e INFN

- ISS e INFN collaborano in modo sinergico (per ricerca e formazione) su:
Fisica nucleare, radioprotezione, neuroscienze, fisica computazionale per applicazioni mediche, dosimetria delle radiazioni, radiobiologia, tecnologie fisiche per la salute, ...



- ISS e INFN collaborano anche per rappresentare la comunità scientifica italiana presso la Comunità Europea nel settore della radioprotezione e delle applicazioni nucleari:

Rappresentanza italiana nel Comitato di Programma Euratom (H2020) su temi inerenti il ciclo nucleare e la radioprotezione (medica e ambientale)
Esperti italiani a supporto della Commissione Europea (art.31 e art.37 del Trattato Euratom)



- Un nuovo Accordo-quadro (2016) offre nuove prospettive per la collaborazione ISS-INFN

Poster 92



Biomonitoraggio umano per l'Europa (HBM4EU)



E. De Felip, A. Pino, B. Bocca, A. M. Ingelido, A. Abballe, A. L. Iamceli, F. Ruggieri, A. Alimonti
Dipartimento Ambiente e Salute, Istituto Superiore di Sanità



Per valutare l'esposizione umana alle sostanze chimiche in Europa attraverso il biomonitoraggio nasce il programma europeo: Human Biomonitoring for Europe (HBM4EU)



Partner del Consorzio

- Stati Membri UE
- Stati associati
- Associati a Horizon 2020

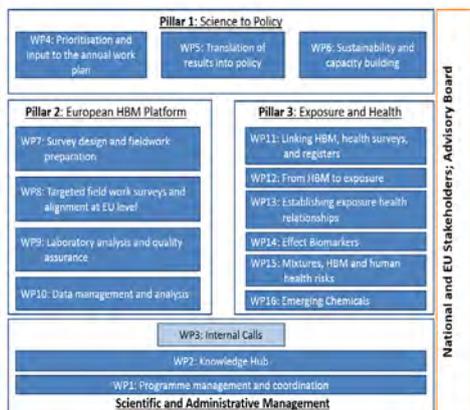


L' Istituto Superiore di Sanità riveste il ruolo di "Centro Nazionale" e coordina il network italiano per HBM4EU

Obiettivi

- Armonizzare **procedure e strumenti** per HBM a livello Europeo
- Fornire e, dove mancanti, **generare dati di esposizione interna e legarli** a dati aggregati di esposizione esterna
- Sviluppare **nuovi metodi** per associare l'esposizione interna umana a sostanze chimiche di origine ambientale ed occupazionale e stabilire il **legame causale con gli effetti sulla salute umana**
- Fornire alle Istituzioni politiche ed alla popolazione una **corretta informazione** sul rischio per la salute associato all'esposizione a sostanze chimiche
- Migliorare le conoscenze sulla **valutazione del rischio chimico** a cui può essere soggetta la popolazione in Europa attraverso un opportuno utilizzo dei dati di biomonitoraggio umano

Pianificazione del lavoro



Scienza

Politica

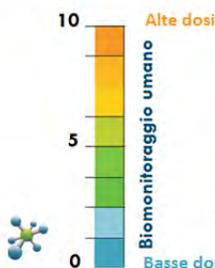
HBM4EU, PONTE tra scienza e politica

Obiettivi:

- Approfondire tematiche riguardanti la valutazione e la gestione del rischio dovuto all'esposizione a sostanze chimiche
- Fornire al mondo della politica strumenti adeguati in tema di protezione della salute pubblica



Esposizione



Dose interna

Salute

IPChem



All'interno di EHB4EU, i dati di HBM esistenti saranno resi disponibili attraverso IPChem, la piattaforma online per i dati di monitoraggio di sostanze chimiche sviluppata dall' European Commission's Joint Research Centre (JRC)

La valutazione del rischio dovrebbe tener conto dell'**esposizione esterna** derivante da molteplici fonti, misurare ciascun contributo al carico corporeo totale (**esposizione interna**) e valutare l'impatto risultante sulla **salute**.

Poster 93



IL PROGETTO SENTIERI

Pietro Comba e Massimo Corbo per il Reparto di Epidemiologia Ambientale



Il Progetto SENTIERI costituisce un sistema di sorveglianza epidemiologica della popolazione che risiede nei Siti di Interesse Nazionale (SIN) per le bonifiche (vedi cartina), fondato sulla collaborazione fra diverse istituzioni di ricerca e di Sanità pubblica. Preliminarmente all'avvio dello studio, in collaborazione con il Dipartimento di Biologia e Biotecnologia "Charles Darwin", Sapienza Università di Roma, è stata effettuata una valutazione *a priori* dell'evidenza scientifica di una relazione causale fra le fonti di contaminazione presenti nei SIN e una vasta gamma di patologie.



<http://www.epi-prev.it/publicazione/epidemiol-prev-2010-34-5-6-suppl-3>

Mortalità e ricoveri ospedalieri nei SIN sono stati studiati in collaborazione con il Servizio di Statistica dell'ISS. La prima analisi della mortalità nei SIN ha mostrato in 8 anni un eccesso di circa 10000 morti, 3600 dei quali per cause associate con le fonti di contaminazione presenti nei SIN. La successiva analisi dell'incidenza oncologica nei SIN serviti da Registri Tumori, svolta nell'ambito di una collaborazione con l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), ha mostrato eccessi di incidenza del 9 % negli uomini e del 7 % nelle donne per una vasta gamma di sedi tumorali.

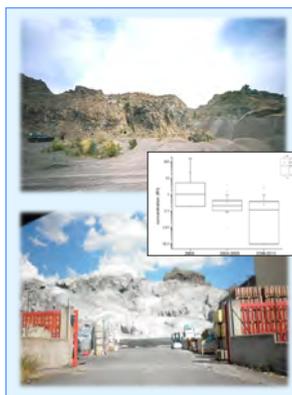


<http://www.epi-prev.it/publicazione/epidemiol-prev-2011-35-5-6-suppl-4>



<http://www.epi-prev.it/publicazione/epidemiol-prev-2014-38-2-suppl-1>

Una collaborazione con il Registro Nazionale Mesoteliomi, presso l'INAIL, ha mostrato che, nell'insieme dei SIN, si verificano annualmente circa 125 casi di mesotelioma in eccesso rispetto ai valori attesi, in particolare nei siti con pregresse produzioni in cemento-amianto, per esposizioni sia professionali che ambientali.



Gli studi epidemiologici nei SIN contribuiscono a definire le priorità degli interventi di prevenzione. In questa immagine della cava di Monte Calvario a Biancavilla prima e dopo l'intervento di messa in sicurezza, il grafico mostra l'abbassamento della concentrazione di fibre di fluoro-edenite aerodisperse in relazione agli interventi di prevenzione messi in opera sul territorio comunale.



Il Progetto SENTIERI ha contribuito ad attività di cooperazione a livello europeo (COST Action "Industrially Contaminated Sites and Health Network") e più in generale a livello internazionale in quanto i siti contaminati costituiscono un problema di sanità pubblica globale.



<https://bit.ly/sentieri4>
epidemiol-prev-2016-40-5-suppl-1

Dal progetto SENTIERI hanno inoltre preso avvio studi specifici in aree di particolare interesse come la Terra dei Fuochi in Campania e diversi ambiti territoriali della Calabria



Con l'Azione Centrale "Un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica nei siti contaminati: implementazione dello studio epidemiologico SENTIERI" l'ISS è impegnato a trasformare SENTIERI in un sistema permanente di sorveglianza epidemiologica. In questa fase, particolare interesse viene annesso all'affinamento alla caratterizzazione ambientale, alla messa a punto della risposta dei Servizi Sanitari Regionali alle situazioni di crisi e infine alla costruzione di processi di comunicazione con i diversi segmenti della società.



Findable, Accessible, Interoperable and Reusable data resources to speed up research on rare diseases



[Risorse di Dati Reperibili, Accessibili, Interoperabili e Riutilizzabili per Accelerare la Ricerca sulle Malattie Rare]



Claudio Carta¹, Marco Roos², Mascha Jansen³, David van Enckevort⁴, Mark D Wilkinson⁵, Rajaram Kaliyaperumal², Mark Thompson², Paola Torreri¹, Luiz Olavo Bonino da Silva Santos^{3,6}, Ronald Cornet⁷, Yllka Kodra¹, and Domenica Taruscio¹



- (1) National Centre for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; (2) Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; (3) Dutch Techcentre for Life Sciences/ELIXIR-NL, Utrecht, The Netherlands; (4) University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands; (5) Universidad Politécnica de Madrid, Spain; (6) Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; (7) Academic Medical Center, Universiteit van Amsterdam, Netherlands



Le Malattie Rare sono un gruppo di patologie ampiamente diversificate, definite dalla bassa prevalenza nella popolazione e accomunate dalla complessità clinica.

L'Unione Europea definisce rara una patologia che ha una prevalenza non superiore a 5 casi ogni 10.000 persone nell'insieme della popolazione comunitaria.

Le malattie rare nel loro insieme costituiscono un problema sanitario importante essendo stimate tra 7-8000 e interessando complessivamente un numero elevato di cittadini (si stimano 30 milioni di cittadini affetti in Europa, EURORDIS).

Registri, biobanche dati clinici e bioinformatici sono risorse chiave per le malattie rare per migliorare la diagnosi, la gestione del paziente ed accelerare la ricerca. La combinazione di dati da più fonti per l'analisi computazionale è fondamentale per accelerare, i.e., la correlazione genotipo-fenotipo e la ricerca traslazionale sulle malattie rare. Tuttavia i dati sulle malattie rare sono pochi, "sensibili", e distribuiti in diversi istituti e ospedali di tutti i Paesi con scarsissima interoperabilità.

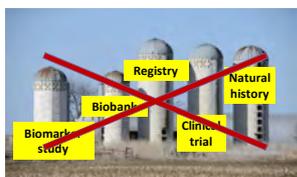
RDConnect Linked Data Demonstrator

Step 1 > Retrieve

Get number of biosamples from donors with a specific phenotype
 Get number of persons with a specific phenotype
 Get number of biosamples from donors with a specific disease
 Get number of biosamples from donors with a specific phenotype used from a specific region
 Get biosamples from donors with a specific phenotype and specific sampletypes

numberOfSamples	phenotype	disease	biobank	registry	Region/City
2	Short neck	Ring chromosome 14	Galera Genetic Bank	Ring14 Clinical database	Chieti

Below the table are two screenshots of linked data interfaces: **Ontobee** and **Ring14 Clinical database**.



Vorrei trovare **campioni** di sangue da pazienti che hanno il **fenotipo "Z"**

Vorrei avere **campioni** da donatori con uno **fenotipo "K"** in una **specifica città**, al fine di verificare l'importanza all'esposizione a certi fattori ambientali

Vorrei avere **campioni "W"** da pazienti con la malattia **"Z"** **mutazione nel gene "ZZ"**.

Raccolta del dato e Integrazione del dato. "Ontology-based data linkage"



"The Italian National Centre for Rare Diseases: where research and public health translate into action."

Il Centro Nazionale Malattie Rare ISS è da tempo impegnato insieme ad altre Istituzioni Internazionali nell'ambito di progetti europei nello sviluppo di tools, protocolli ed eventi per rendere i dati reperibili, accessibili, interoperabili e riutilizzabili alla fonte per uomini e computer (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable, FAIR; FAIR Data, Mark D. Wilkinson et al.: <http://www.nature.com/articles/sdata201618>).

Queste attività sono state sviluppate e promosse a livello Internazionale in due eventi che si sono svolti in ISS e che hanno avuto un crescente riscontro positivo: **International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries** dal 2013 fatta in collaborazione con Ufficio Relazioni Esterne ISS e specifici **"Bring Your Own Data" (BYOD) workshops** dal 2014 per linkare registri di malattie rare. Il BYOD workshop è un'esperienza *hands-on* con esperti FAIR e co-organizzato con il Dutch Techcentre for Life Sciences, che coordina e ospita il nodo olandese di Elixir (DTL/ELIXIR-NL <https://www.dtls.nl/>), ed RD-Connect (<http://rd-connect.eu/>). La prossima edizione del BYOD che si terrà in ISS a fine settembre 2017 come gli anni precedenti sarà co-organizzato con DTL/ELIXIR-NL ed RD-Connect ma vedrà anche il coinvolgimento del nodo italiano di Elixir (ELIXIR-IT).

Ringraziamenti

Ringraziamo le associazioni dei pazienti, RD "stakeholders", esperti "FAIR", e la task force "RD Linked Data and Ontology". L'attività è sostenuta e sponsorizzata da RD-Connect, ELIXIR(-EXCELERATE), DTL/Elixir-NL, BBMRI(-NL) e CNMR-ISS



Funded by the European Union



Poster 95



Il Controllo Esterno di Qualità dei test genetici in Italia: 15 anni di attività

Federica Censi¹, Giovanna Floridia², Fabrizio Tosto³, Maria Chiara de Stefano⁴, Marco Salvatore⁵, Gianluca Ferrari⁶, Domenica Taruscio⁷
¹Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità, Roma, ²Unità di Bioetica - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Le conseguenze di un errore diagnostico in un test genetico possono essere gravi per l'individuo che si è sottoposto al test e per i suoi familiari. Il risultato del test genetico, infatti, non cambia nel corso della vita ed influisce sulla scelta del percorso clinico-terapeutico condizionando in modo determinante le scelte di vita del paziente e dei consanguinei. Per questo è assolutamente necessario assicurare l'accuratezza dell'esecuzione. Migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica attraverso la standardizzazione delle metodologie in uso e della comunicazione al paziente attraverso il referto, la diffusione di raccomandazioni e informazioni è un obbligo delle istituzioni per garantire e tutelare la salute del cittadino.

Il Controllo Esterno di Qualità (CEQ) è il principale strumento che il laboratorio ha a disposizione per valutare la qualità dei suoi risultati e per aumentare il suo standard di qualità; ha un fondamentale ruolo educativo.

La sua importanza è riconosciuta a livello Nazionale e internazionale e in molti documenti ufficiali è riportata l'importanza per i laboratori di parteciparvi (Fig 1)

Dal 2009 tale attività è stata riconosciuta come istituzionale e viene resa come servizio conto terzi (G.U. n. 199 del 28/08/2009 con modifica GU Serie Generale n.82 del 09/04/2015).

Il CEQ in Italia è stato avviato nel 2001 e ampliato negli anni. Ad oggi sono attivi 9 schemi divisi in tre macroaree: Genetica Molecolare: Fibrosi Cistica (FC), Beta Talassemia (BT), X-fragile (XF); Citogenetica convenzionale (Citogenetica costituzionale prenatale (PRE) e postnatale (POST) e citogenetica oncematologica (ONCO)); Genetica Molecolare Oncologica (Poliposi Adenomatosa del Colon (APC) - geni APC e MUTYH; Tumore Ereditario della Mammella e dell'Ovaio (BRCA) - geni BRCA1 e BRCA2; Sindrome di Lynch (LYNCH)- MLH1, MSH2 e MSH6)

Dal 2009 l'attività è stata riconosciuta come attività istituzionale (GU n.199 del 28 agosto 2009) e la partecipazione è a pagamento.

Dal 2008 il CEQ si avvale del supporto di una piattaforma informatica utile alla condivisione di dati e informazioni tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i laboratori e i valutatori.

Materiale e metodi

Gli schemi del CEQ si differenziano per la modalità in prospettici e retrospettivi (Fig 2).

- Gli schemi di Genetica Molecolare sono prospettici: i laboratori ricevono 4 campioni di DNA genomico preparati, da linee cellulari, e validati per il controllo della qualità e delle mutazioni in ISS. Ai laboratori è chiesto di analizzarli e referarli secondo le procedure in uso nel laboratorio.
- Gli schemi di Citogenetica sono di tipo retrospettivo: ai laboratori è chiesto di inviare immagini e referti di casi reali analizzati precedentemente all'apertura del CEQ.
- Gli schemi di Genetica Molecolare Oncologica sono retrospettivi, vengono chiesti referti e dati grezzi di tre casi (una variante patologica, una variante a significato incerto, un caso normale o con variante a significato nullo). Inoltre vengono inviate 6 varianti con nomenclatura HGVS e viene chiesto di darne un'interpretazione del loro significato patogenetico. I laboratori, identificati con un codice numerico, hanno 30 giorni (60 giorni lo schema a-fragile) per inviare i dati (anonimi) richiesti attraverso un'utenza riservata nella piattaforma informatica dedicata (Fig 3). Dopo i 30 giorni i dati sono resi accessibili, sempre attraverso la piattaforma informatica, ad esperti nazionali, molti appartenenti alla Società Italiana di Genetica Umana, che compongono il gruppo di valutazione (uno per schema) e che valutano i dati attraverso criteri condivisi (BOX 1). Dal 2013 è assegnato ai laboratori il giudizio di performance sufficiente o insufficiente (BOX 1). Al termine delle valutazioni vengono preparati un report generale e un report personale per il laboratorio, per ogni schema. I laboratori sono invitati a partecipare al Convegno finale che si tiene ogni anno in ISS con la partecipazione di tutti i valutatori per la discussione generale dei risultati e delle criticità. I laboratori hanno, inoltre 30 giorni di tempo per discutere i risultati e chiedere chiarimenti.

Risultati

Ad oggi sono stati conclusi dodici turni, con la valutazione negli anni di oltre 300 laboratori italiani appartenenti per la maggior parte a strutture pubbliche (Asl e aziende ospedaliere). I laboratori monitorati sono distribuiti sul territorio nazionale in tutte le regioni con esclusione della Basilicata e Val d'Aosta (Fig 4). In tutti gli anni è stato registrato un gradiente di partecipazione nord a sud, con un maggior numero di laboratori partecipanti appartenenti alle regioni del nord, che rispecchia la distribuzione dei laboratori sul territorio nazionale. Ventitre dei 125 laboratori, che hanno partecipato al XII turno di CEQ, hanno partecipato a tutti e 12 i turni; mentre 84 laboratori partecipano da più di 5 anni (Fig 5).

Dal 2013 viene assegnata la performance insufficiente negli schemi di genetica molecolare e citogenetica. In 4 anni sono stati assegnati giudizi di performance insufficienti in totale a 74 laboratori. 8 di questi laboratori hanno avuto il giudizio di performance insufficiente in più anni per lo stesso schema. 21 laboratori hanno avuto giudizio di performance insufficiente nell'ultimo turno. 20 laboratori che hanno avuto in questi anni il giudizio di performance insufficiente non si sono più registrati al CEQ, mentre negli altri sono stati registrati miglioramenti che negli anni li hanno portati ad avere giudizi sufficienti sempre migliori.



Fig 4: Regioni a cui appartengono i laboratori partecipanti. In grigio le regioni da cui nessun laboratorio ha mai partecipato al CEQ.



Fig 3: Schermata di accesso alla piattaforma informatica per l'area riservata di valutazione e caricamento dati dei laboratori



Fig 5: Anni di partecipazione al CEQ relativo agli iscritti al XII turno. In rosso i laboratori che hanno partecipato a tutti i 12 turni; in arancione nuovi i laboratori iscritti per la prima volta nel XII turno

Nei 12 turni di CEQ è stato svolto molto lavoro per migliorare la qualità e ottenere la standardizzazione delle analisi e della refertazione.

Dal 2006 è stato proposto per la genetica molecolare, un modello di referto, allo scopo di indicare ai laboratori quali siano le voci necessarie al suo interno, così da uniformare le informazioni che vengono fornite con la risposta al paziente. L'obiettivo, in accordo anche con le linee guida europee è che il referto contenga tutte le informazioni necessarie ad una corretta e completa lettura del risultato. Negli anni la completezza del referto è molto migliorata e, ad oggi, per la genetica molecolare i laboratori partecipanti hanno ottenuto risultati con punteggi medi pari a 4,5/5.

Negli ultimi anni, per la genetica molecolare, l'attenzione è stata focalizzata in particolare sull'interpretazione dei risultati. Nel CEQ 2010, l'analisi dei risultati aveva portato a dire che la maggior parte dei laboratori interpretava i risultati in modo corretto, ma non completo, a volte anche con carenze gravi. Negli anni successivi, grazie agli sforzi congiunti dei valutatori, del gruppo ISS e dei laboratori, si è avuto un crescente miglioramento nell'interpretazione del risultato. Negli ultimi due turni di CEQ circa l'80% dei laboratori hanno avuto punteggi prossimi al massimo (in media 4,7/5)

Anche nella citogenetica costituzionale sono stati registrati dei miglioramenti sia nella refertazione che nell'analisi; più problematica è la situazione della citogenetica oncologica, la valutazione è basata sulle linee guida europee che sono più stringenti rispetto a quelle italiane su cui si basa la valutazione della citogenetica costituzionale.

Conclusioni

I dati in nostro possesso mostrano come la partecipazione al CEQ porti al reale miglioramento del laboratorio. Se di anno in anno i miglioramenti sono minimi, sul lungo periodo è possibile assistere ad un miglioramento effettivo.

Ringraziamenti

Ringraziamo per il grande lavoro svolto tutti gli esperti dei gruppi di valutazione che negli anni hanno contribuito allo svolgimento e alla crescita scientifica di questa attività. Ringraziamo inoltre tutti i laboratori partecipanti.

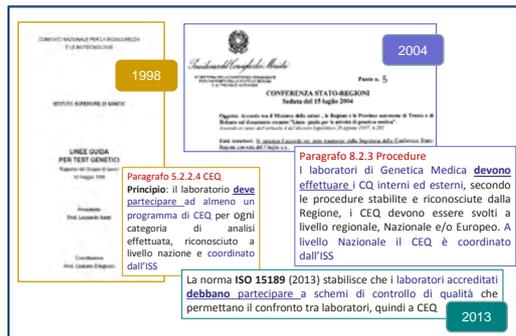


Fig 1: Linee guida e normativa di riferimento in cui viene sottolineato il deve del laboratorio di partecipare a Controlli Esterni di Qualità, marcadone l'importanza.

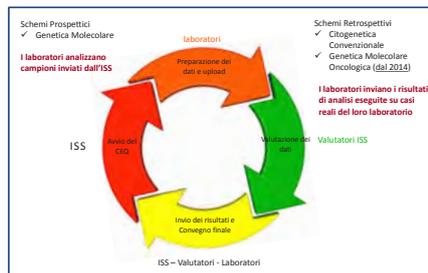


Fig 2: Lo schema mostra il ciclo di lavoro e l'organizzazione del CEQ evidenziando in ogni fase le figure coinvolte.

BOX 1: Valutazione

I valutatori sono esperti nazionali quasi tutti appartenenti alla Società italiana di Genetica Umana (SIGU). Sono nominati dal consiglio direttivo della SIGU in collaborazione con l'ISS. Per la valutazione accedono (con ID e PW) ai risultati inseriti sul sito dai laboratori ed eseguono una prima valutazione, dal loro computer. La valutazione finale viene effettuata dagli stessi in riunioni svolte in ISS

La valutazione riguarda la genotipizzazione, interpretazione e refertazione per la genetica molecolare e genetica molecolare oncologica; mentre riguarda la qualità delle immagini, la correttezza della ricostruzione dei cariotipi, la correttezza e completezza della analisi e della diagnosi per gli schemi di citogenetica; il tutto secondo criteri discussi e concordati (vedi riquadro).

In presenza di un errore critico si assegna il giudizio di performance insufficiente e si procede nella valutazione solamente commentando i risultati per scopo educativo.

Genetica Molecolare e molecolare oncologica

Analisi del genotipo (max 5)

- Qualità del dato grezzo
- Nomenclatura HGVS
- Metodo di analisi
- Mutazioni/regioni del gene analizzate
- Informazioni circa la validità dei test

Interpretazione: (max 5)

- Significato patogenetico delle mutazioni rilevate
- Informazioni circa il rischio riproduttivo
- Rimando alla consulenza genetica

Referto: (max 4)

- Formato e contenuto

Errore critico

Genotipizzazione

- Errore nel rilevamento della mutazione
- Mutazioni non identificate o non analizzate
- Dati grezzi assenti o di scarsa qualità

Interpretazione del risultato

- Interpretazione non corretta, non adeguata o assente
- Errore nel calcolo del rischio

Citogenetica

Immagini (max 3 punti per Pre e Post e commento per Onco)

- Qualità del bandeggio
- Analisi/ricostruzione cariotipo
- Completezza/appropriatezza dell'analisi
- Descrizione scritta dell'analisi (nomenclatura ISCN e descrizione) - interpretazione
- Completezza/adequazione del referto
- Tempi di refertazione

Errore critico

- Qualità del bandeggio insufficiente
- Analisi errata
- Due o più errori di ricostruzione nei cariotipi
- Errori gravi nella nomenclatura ISCN
- Descrizione del risultato assente, errata, non valutabile
- Interpretazione errata o assente
- Il referto contiene informazioni incongruenti e/o manca di informazioni essenziali

Centro Nazionale Malattie Rare: dove ricerca e sanità pubblica si traducono in azione

Domenica Taruscio

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma



Istituito nel 2008 con Decreto [G.U. n.157 del 7-7-2008], il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) *incarna* l'impegno pluriennale dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito delle malattie rare.

Esempio paradigmatico di complessità nell'ambito della salute, le malattie rare rappresentano una sfida per la ricerca scientifica e per la sanità pubblica.

Il Centro, già reparto del Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze, ne eredita le attività pregresse e le amplia, potenziandone diversi aspetti e apportando innovazioni:

dalla ricerca scientifica ai percorsi di sanità pubblica, dai farmaci orfani alle linee guida, dall'informazione alla formazione per professionisti sanitari e socio-sanitari, per persone con malattia rara e loro familiari e, in generale, per la cittadinanza.

Il CNMR è divenuto nel tempo uno dei principali interlocutori nelle politiche sanitarie e della ricerca, a livello nazionale e internazionale, così come testimoniano attività e progetti realizzati e in corso (Taruscio D, 2015).



Taruscio D. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/18).

Contatti: domenica.taruscio@iss.it

MISSION

La *missione* sintetizzata dalle attività molteplici e *oliedriche* del CNMR è la stessa *missione* Decreto 2 marzo 2016 (ROF), G.U. n.88 del 5-4-2016] che prevede l'integrazione della ricerca scientifica, le funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico, le attività di sanità pubblica, di sorveglianza e monitoraggio della Rete nazionale malattie rare, mediante il Registro nazionale. Il CNMR opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale relativa alle malattie rare, particolare attenzione viene data alle malattie rare senza diagnosi grazie ad un accordo bilaterale Italia-Usa; forma gli operatori del SSN, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce informazione sui servizi e le normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e il loro empowerment; partecipa allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare. Un team multidisciplinare e multiprofessionale è necessario per la complessità delle malattie rare e delle attività ad esse correlate: una vasta gamma di competenze e professionalità che spaziano dalla biologia molecolare alla genetica, dalla medicina alla psicologia, dall'epidemiologia alla sanità pubblica.

Personale del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità al 17 marzo 2017: Agresta L., Bellièvre M., Bernardo G., Bernardo D., Carta C., Ceccarini M., Censi F., Coppola S., Crialesi P., De Santis M., De Stefano M., Diemoz S., Frank C., Gentile AE., Granata O., Kodra Y., Polizzi A., Pulciani S., Rocchetti A., Ruocco A., Salerno P., Salvatore M., Sanseverino A., Torrieri P., Tosto F.

Si ringraziano tutti coloro che negli anni hanno contribuito alle attività del CNMR.



Telefono Verde Malattie Rare: l'importanza dell'informazione al cittadino

Telefono Verde Malattie Rare
800.89.69.49

Marta De Santis, Antonella Sanseverino, Agata Polizzi, Amalia Egle Gentile, Angela Ruocco e Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR) è stato istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, nel Febbraio 2008 in occasione della I Giornata di sensibilizzazione delle malattie rare. Quale *helpline* nazionale, rappresenta un importante strumento istituzionale di informazioni centralizzate e validate.

Obiettivi

- ❑ Sostenere il buon uso dell'informazione, favorendone la corretta circolazione in ambito locale, nazionale e internazionale attraverso lo sviluppo di metodologie di scambio e condivisione.
- ❑ Promuovere processi di *empowerment* della persona con malattia rara, delle famiglie, dei professionisti e, più in generale, del cittadino.
- ❑ Orientare la popolazione all'interno dei servizi territoriali e della Rete nazionale malattie rare, favorendone l'accesso e la conoscenza.
- ❑ Promuovere e migliorare la visibilità, le conoscenze e le buone pratiche sulle malattie rare, rafforzandone il pubblico riconoscimento e il valore sociale.
- ❑ Sostenere interventi di prevenzione primaria e secondaria rivolti alla popolazione generale (es. assunzione dell'acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale ecc)

Target

Persone con malattia rara, famiglie, operatori sanitari e sociali, associazioni, enti pubblici e collettività in generale.

Metodologia

Il TVMR utilizza le tecniche del counselling telefonico. Tale metodologia, largamente consolidata nell'ambito di servizi di *helpline* istituzionali (es. Telefono Verde AIDS), risulta molto efficace in alcuni ambiti sanitari, quali soprattutto la prevenzione e la promozione della salute. Questo tipo di intervento, attraverso l'ascolto attivo, aiuta la persona a prendere decisioni autonome e consapevoli, che favoriscono un approccio attivo alla malattia, facilitandone un adattamento funzionale.



Équipe

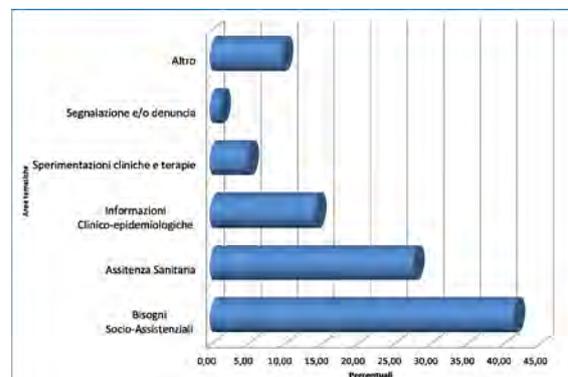
Il TVMR si avvale di un team multidisciplinare con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali, in particolare psicologi ed umanisti per le attività di front office e back office e medici per la sola attività di back-office.

Il numero verde 800.89.69.49 è anonimo e gratuito su tutto il territorio nazionale, sia da telefono fisso che da cellulare.

Le linee sono attive dal lunedì al venerdì, dalle 9:00 alle 13:00. Dall'estero è possibile contattare il TVMR all'indirizzo e-mail: tvmr@iss.it. Sono attivi, inoltre, un profilo Facebook (@TelefonoVerdeMalattieRare) e uno Twitter (TVMR_CNMR).

Le informazioni fornite riguardano differenti aree tematiche:

- 1) area socio-assistenziale (presidi ospedalieri, specialisti, servizi territoriali);
- 2) area sanitaria con riferimento alla normativa vigente europea, nazionale e regionale (es. codici di esenzione);
- 3) area clinico-epidemiologica;
- 4) area relativa alla ricerca e sperimentazioni cliniche a livello nazionale e internazionale.



Distribuzione delle richieste per area tematica nel periodo di 9 anni (febbraio 2008-febbraio 2017) su un totale di circa 25.000 contatti

Negli anni il TVMR ha trovato piena espressione e sostegno nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, ed è divenuto membro dell'European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDHL), promosso da EURORDIS per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le *helpline* dei Paesi europei partecipanti.



A livello nazionale, proprio il TVMR si è fatto promotore della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazione sulle MALattie raRE (R.I.C.A.Ma.Re). L'iniziativa, cui hanno aderito molti servizi istituzionali regionali, nasce dal bisogno di superare la frammentazione delle informazioni sulle malattie rare e condividere conoscenze e competenze, al fine di migliorare il supporto ai cittadini.

1. Houyez F, Sanchez de Vega R, Brigol TN, Mazzuccato M. and Polizzi A. A European Network of Email and Telephone Help Lines Providing Information and Support on Rare Diseases: Results From a 1-Month Activity Survey. *Interact J Med Research* 2014;3:e9.
2. Taruscio D. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/18).

Gli oligomeri di calcitonina come modello di studio della neurotossicità amiloide e del ruolo svolto dai "rafts" lipidici

Claudio Frank^{1*}, Marcello Belfiore¹, Giovanna D'Arcangelo² e Marco Diociaiuti¹
¹Centro Nazionale Malattie Rare, ISS e ²Università Tor Vergata

1 Le proteine "Amiloidi" ...

Quasi tutte le proteine hanno segmenti che possono formare "Amiloidi", cioè aggregati appiccicosi caratterizzati dalla struttura β e noti per il loro ruolo in molte patologie (J. Schnabel, Nature. 464/8 (2010) 828).

2 Auto-aggregano ...

In particolare esiste un gruppo di proteine amiloidi (β A, α S, PrP...) coinvolte in gravi patologie neurodegenerative (di Alzheimer, Niemann-Pick, Parkinson, Creutzfeldt-Jacob ...) che, in soluzione acquosa, tendono ad aggregare spontaneamente seguendo una traiettoria comune.

4 La Calcitonina come "tool"

Per cercare di verificare questa ipotesi abbiamo usato come "tool" una proteina amiloide non coinvolta in patologie neurodegenerative: la Calcitonina di salmone (sCT).

Il fatto che una proteina non coinvolta in nessuna patologia "agisca" come quelle coinvolte, suggerisce l'esistenza di un comune meccanismo d'azione.

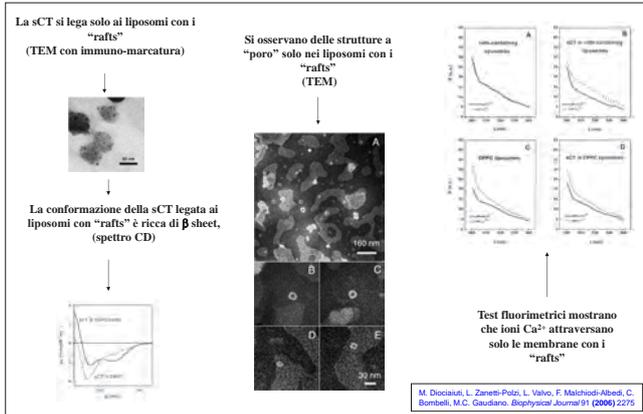
La morfologia della sCT (osservata al TEM) e la conformazione secondaria (misurata al CD) dei suoi aggregati sono del tutto simili a quelli di proteine come la β A o α S (Alzheimer, Parkinson).

Si va da una conformazione "Random Coil" dei monomeri o degli oligomeri di basso peso, ad una conformazione β sheet, tipica delle proto-fibrille e delle fibre mature.

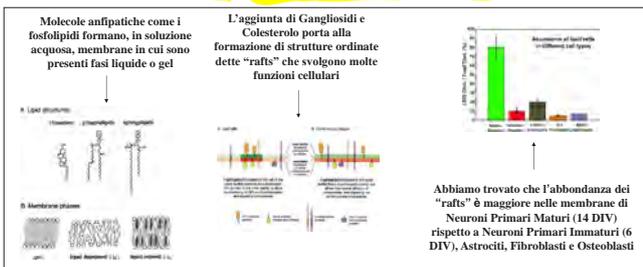
PER STUDIARE L'INTERAZIONE DELLA sCT CON MEMBRANE LIPIDICHE L'ABBIAMO FATTA INTERAGIRE CON DUE TIPI DI MEMBRANE MODELLO (LIPOSOMI):
 1- COSTITUITO DA UN SOLO FOSFOLIPIDE (DPPC)
 2- COSTITUITO DA DPPC E "RAFTS".

ABBIAMO VISTO CHE

5 La sCT forma pori per il Ca^{2+} solo in Membrane Modello con "rafts"



6 Cosa sono i "rafts" lipidici ?

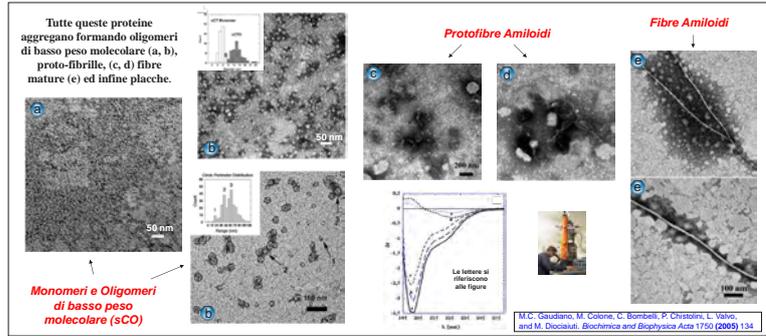
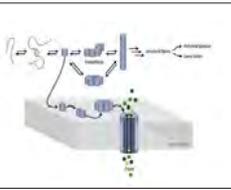


3 L'ipotesi: c'è un comune meccanismo d'azione

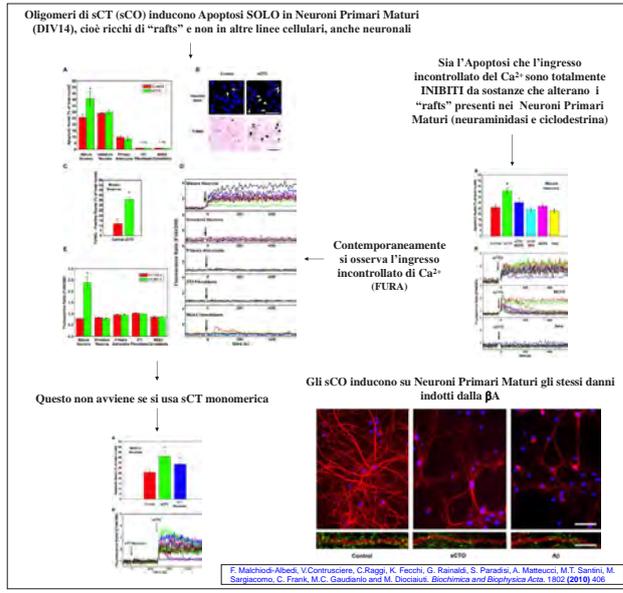
Non è chiaro come, nelle patologie neurodegenerative, le "Proteine Amiloidi" danneggino i neuroni.

Recentemente è stato proposto un meccanismo comune a tutte le "Proteine Amiloidi", indipendente dalla loro sequenza primaria: la formazione sulla membrana delle cellule neuronali del così detto "PORO AMILOIDEO"

Oligomeri di basso peso, ma non monomeri o fibre, formerebbero pori che sbilanciando l'omeostasi del Ca determinerebbero la morte dei neuroni. (Lashuel and Lansbury, Quarterly Reviews of Biophysics 39 (2006) 167)



7 La sCT fa entrare Ca^{2+} e danneggia solo Neuroni Maturi, ricchi di "rafts"



MEDICINA NARRATIVA uno strumento utile, ancor più nelle malattie rare

Amalia Egle GENTILE, Agata POLIZZI, Antonella SANSEVERINO, Marta DE SANTIS e Domenica TARUSCIO
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La **medicina** comincia con un racconto.

I **pazienti** raccontano storie per descrivere la malattia,

i **dottori** raccontano storie per comprenderla.

La **scienza** racconta la propria storia per spiegare le malattie.

Siddhartha Mukherjee, 2010

Da più di un decennio, l'impegno del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità è volto a promuovere in sanità, con attività di **ricerca, formazione ed informazione**, l'uso della **medicina narrativa (narrative based medicine)**, approccio multidisciplinare che prende in considerazione le narrazioni nell'ambito della ricerca, della clinica e dell'organizzazione sanitaria.

La **NARRAZIONE** può essere riferita in diversi modi e in vari contesti alla **PRATICA DELLA MEDICINA**:

- la **narrazione in senso formale-letterario** (nelle sue diverse forme, dalla letteratura alle arti visive): si configura come strumento per la crescita di consapevolezza rispetto a tutte le dimensioni antropologiche e psicosociali della patologia e della cura, è spesso utilizzata nell'ambito della formazione;
- la **narrazione che fa dei vissuti patologici oggetto di conversazione**: nasce dal bisogno di raccontarsi e lo favorisce, includendo tutte le diverse forme di *storytelling* (dal libro al blog, ai progetti di comunicazione);
- la **narrazione quale elemento costitutivo del percorso di cura formato da diagnosi-terapia-riabilitazione-palliazione**: fa riferimento alle pratiche attinenti al contesto clinico assistenziale ed è stata oggetto della Conferenza di Consenso promossa dall'Istituto Superiore di Sanità "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito

clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" [Collana "I Quaderni di Medicina" de Il Sole24Ore Sanità (Allegato al N.7, 24 feb.-2mar.2015)].

Le Linee di indirizzo sono state insignite del «1° premio Market Access Award» per la categoria «Assistenza al Paziente».



Con il termine di **medicina narrativa** (mutuato dall'inglese Narrative Medicine) si intende una

metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa.

La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura.

Il fine è la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato (storia di cura).

La Medicina Narrativa (NBM) si integra con l'Evidence-Based Medicine (EBM) e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate.

La narrazione del paziente e di chi se ne prende cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea, fondata sulla partecipazione attiva dei soggetti coinvolti nelle scelte.

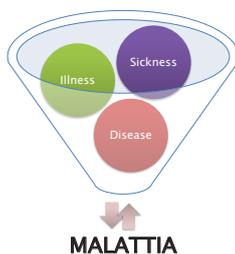
Le persone, attraverso le loro storie, diventano protagoniste del processo di cura.

Le peculiarità delle **malattie rare** - a bassa prevalenza (<5 persone su 10.000 in Europa), croniche, multisistemiche, perlopiù invalidanti e senza terapie risolutive - spesso possono provocare ancor più che in altre malattie, **solitudine, isolamento, senso di impotenza** in pazienti, loro familiari e operatori sanitari.

Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con molteplici istituzioni, enti, organizzazioni, federazioni ed associazioni di pazienti, unitamente all'impegno nelle attività relative la medicina narrativa in progetti nazionali ed internazionali



(come ad es. S.T.o.Re., sull'integrazione della narrazione del paziente nella cartella clinica), promuove l'uso della **narrazione** nella pratica della medicina nelle sue **diverse accezioni**, con molteplici attività, come «Il Volo di Pegaso», «Controvento», «Con gli occhi tuoi».



DISEASE: conoscenze cliniche del professionista sulla malattia.
ILLNESS: vissuto soggettivo del paziente sulla malattia.
SICKNESS: percezione sociale della malattia.

La medicina narrativa, coniugando *illness, sickness e disease*,

ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare, cui, negli ultimi anni, è stata riconosciuta sempre più rilevanza a livello nazionale ed internazionale [Gentile e Taruscio, 2013].

IL REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

Marco Salvatore⁽¹⁾, Annalisa Amato⁽²⁾, Gianluca Ferrari⁽¹⁾, Barbara Giordani⁽²⁾, Fabio Majo⁽³⁾, Giovanna Floridia^(1,*), Rita Padoan⁽⁴⁾, Serena Quattrucci⁽⁵⁾, Gianna Puppo Fornaro⁽²⁾, Laura Minicucci⁽⁶⁾, Domenica Taruscio⁽¹⁾

(1) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità; (*) Unità di bioetica, Istituto Superiore di Sanità; (2) Lega Italiana Fibrosi Cistica; (3) Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma; (4) Ospedale Pediatrico ASST Spedali Civili Brescia, Brescia; (5) Centro Riferimento FC, Policlinico Umberto I, Roma; (6) IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

LA FIBROSI CISTICA E I REGISTRI DI PATOLOGIA

La fibrosi cistica (FC) è la più comune delle malattie genetiche gravi della popolazione caucasica: si stima che nel mondo ne siano affette circa 100.000 persone. È una malattia ereditaria, che viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo (se entrambi i genitori sono portatori sani della malattia, esiste una possibilità su quattro, ad ogni gravidanza, che il figlio ne sia affetto) e che colpisce 1 neonato su 2.500-2.700. Può dunque essere annoverata tra le malattie rare. La cura e il follow-up del paziente affetto da FC è in costante evoluzione. Il continuo miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti è il risultato principale della migliore comprensione dei meccanismi patogenetici, nonché degli sviluppi di nuovi protocolli e terapie.

I registri di patologia, sono uno strumento fondamentale per ampliare le conoscenze relative a diagnosi, trattamenti ed esiti clinici di una determinata malattia. In particolare, le informazioni cliniche e demografiche raccolte in un registro concorrono alla migliore definizione dei profili clinici dei pazienti. Tali registri, inoltre, rappresentano uno strumento essenziale per la ricerca sulle malattie rare, in quanto l'esiguità dell'incidenza e della prevalenza di queste malattie costituisce un limite per la messa a punto di studi e trial clinici.

Le informazioni collezionate nel Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC, www.registroitalianofibrosicistica.it, figura 1) rappresentano un importante punto di partenza per effettuare studi di pianificazione clinica e sanitaria, promuovere nuove ricerche e trattamenti innovativi.



Figura 1. Homepage del sito www.registroitalianofibrosicistica.it/

IL REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC)

Il RIFC si basa sulla collaborazione clinico-scientifica fra centri regionali di riferimento (CRR) e supporto (SS) per FC, il Bambin Gesù (OPBG), Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC), Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS, Centro Nazionale Malattie Rare). In totale 28 Centri FC inviano i dati direttamente al RIFC: due Centri inviano indirettamente i propri dati attraverso un terzo centro di riferimento. I dati nazionali sono oggetto di analisi e conseguente pubblicazione di un report *ad hoc*; inoltre parte dei dati nazionali è condivisa a livello europeo con il Registro Europeo Fibrosi Cistica (ECFSP's Registry (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>)).

Il flusso dei dati e il controllo di qualità

I dati che afferiscono al RIFC sono stati inviati all'ISS dai CRR, dai SS e OPBG prevalentemente attraverso l'impiego di un software dedicato (Camilla, Ibis informatica). I dati sono sottoposti ad un doppio controllo di qualità (CQ): il primo avviene presso l'ISS e si basa prevalentemente sulla verifica della completezza e correttezza dei dati ricevuti, attraverso l'impiego di un software appositamente ideato. Il secondo avviene in seguito all'invio dei dati italiani all'ECFSP's Registry: questo controllo consente una puntuale verifica della congruenza di dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (verifica della congruenza con *core data* già presenti nel data base europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti). In entrambi i CQ vengono prodotti dei quesiti che sono inviati ai referenti dei centri per la correzione e/o conferma di errori o anomalie rilevate e per il recupero di eventuali dati mancanti.

Criteri di inclusione

Tutte le analisi sono effettuate solo sui record relativi a pazienti che riportavano l'informazione sul tipo di presa in carico per ciascuno degli anni esaminati: "follow-up", "visita per consulenza" e "cogestione".

		Totale	Maschi	Femmine
Centri FC	N.	27		
Record individuali inviati dai centri	N.	5.271		
Pazienti registro italiano	N.	4.159	2.161	1.998
	%	100,0	52,0	48,0
Età mediana nel 2010	anni	17	17	17
Nuove diagnosi nel 2010	N.	169	94	75
	%	100,0	55,6	44,4
Età mediana alla diagnosi	mesi	5	6	5
Pazienti deceduti nel 2010	N.	34	16	18
	%	100,0	47,1	52,9
Età mediana al decesso	anni	25	27	24
Pazienti cogestiti*	N.	29		
Pazienti di età ≥ 18 anni (% sul totale dei maschi, delle femmine, e tot generale)	N.	2.034	1.070	964
	%	48,9	49,5	48,2
Pazienti con almeno una mutazione [delta]FS08 su un allele (% sul totale dei maschi, delle femmine, e totale generale)	N.	2.799	1.463	1.336
	%	67,3	67,7	66,9
Totale pazienti inclusi nel registro europeo [†]	N.	4.119 [‡]	2.131	1.956

* Pazienti presi in carico da più di un centro FC per i quali è disponibile l'informazione di cogestione.

† La differenza nel numero di pazienti inviati dal RIFC al registro europeo e quelli realmente inclusi in quest'ultimo è da attribuirsi ai diversi criteri di inclusione adottati. Per ulteriori informazioni si consulti l'apposita sezione in Appendice 1 e il Report europeo 2010.

‡ Il totale dei pazienti del registro europeo include 32 pazienti missing per la variabile sesso.

Figura 2. Sintesi dei principali dati RIFC (anno 2010)

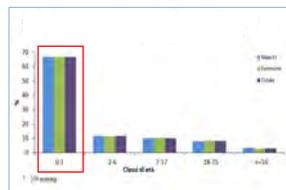


Figura 3. Età alla diagnosi (2010)

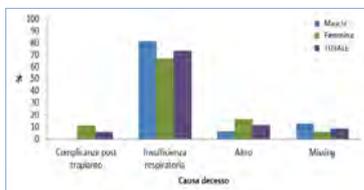


Figura 4. Cause di mortalità dei pazienti FC (2010).

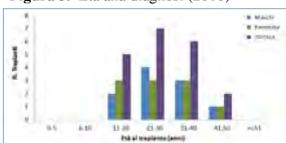


Figura 5. Età al trapianto (2010).

RISULTATI

Ad oggi sono stati collezionati dati su demografia, diagnosi, genetica, funzione respiratoria, nutrizione, trapianti, microbiologia, mortalità di **4.981 pazienti** (al 31.12.2014) che rappresentano il 93% della popolazione totale stimata. Il restante 7% è rappresentato da pazienti dei quali non si dispone del consenso informato o afferenti ad un centro che non invia dati al RIFC.

I dati sono attualmente in lavorazione pertanto i risultati rappresentati sul presente lavoro si riferiscono all'anno 2010. (Italian Cystic Fibrosis Register - Report 2010. Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Toccaeli V; Gruppo di lavoro RIFC/ICFR Working Group. Epidemiol Prev. 2016;40(2 Suppl 2):1-47).

La figura 2 rappresenta una sintesi dei principali dati raccolti ed elaborati riferiti al 2010.

La figura 3 descrive la percentuale di pazienti e la relativa età alla diagnosi. Come atteso, la maggior parte dei pazienti riceve una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (66,7%). La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile, ammontando a più del 10% (11,4%). La Tabella 1 descrive le mutazioni che caratterizzano i pazienti FC inclusi nel registro con frequenza allelica superiore o uguale all'1%.

La figura 4 descrive le principali cause di mortalità dei pazienti censiti nel 2010: dei 34 pazienti deceduti, 9 risultano deceduti dopo aver subito un trapianto bipolmonare.

La figura 5 mostra l'età al trapianto dei pazienti FC: 20 pazienti (10 maschi e 10 femmine) sono stati sottoposti a trapianto bipolmonare in età compresa tra 11 e 46 anni, con una età mediana al trapianto pari a 27,5 anni; 11/20 risultavano vivi al 31 dicembre 2010.

Mutazione	N.	%
[delta]FS08	3694	45,1
N1303K	437	5,3
G542X	410	5,0
2789+5G->A	249	3,0
2183AA->G	167	2,0
W1282X	162	2,0
1717-1G->A	159	1,9
R1162X	108	1,3
G85E	107	1,3
R553X	104	1,3
D1152H	101	1,2

Tabella 1. Mutazioni con frequenza allelica ≥ 1% (2010)



Le Malattie Rare Senza Diagnosi

M.Salvatore¹, M.C. de Stefano¹, G. Floridia^{1,*}, F. Censi¹, F. Tosto¹, P. Salerno¹, D. Roccatello², S. Baldovino², S. Sciascia², E.Menegatti³, E. Daina⁴, G. Remuzzi⁴, P. Iatropoulos⁴, E. Bresin⁴, F. Brancati^{5,7}, B. Bembì⁶, R.M. Da Riolo⁶, G. Novelli⁷, F. Sanguolo⁷, A. Ferlini⁸, M. Neri⁸, W.A. Gahl⁹, D. Taruscio¹

¹Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma, ^{*}Unità di bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, ²Centro Multidisciplinare di immunopatologia e documentazione su malattie rare, Torino, ³Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Torino, ⁴IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Ranica – BG, ⁵Università degli Studi di L'Aquila, L'Aquila, ⁶Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare, Ospedale Accademico Udine, Udine, ⁷Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, ⁸Università di Ferrara, Ferrara, ⁹National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA

RAZIONALE

Le malattie rare (MR), secondo i criteri dell'UE, hanno una prevalenza di 5/10.000; negli USA le MR sono patologie che colpiscono meno di 200.000 persone nella popolazione (320 milioni). Le MR senza Diagnosi (MRSD) sono quelle che non hanno avuto una diagnosi dal medico referente ed includono gruppi di patologie senza un nome con caratteristiche comuni, patologie con un fenotipo ben descritto, patologie con una base molecolare sconosciuta o dovute a fattori sconosciuti non genetici. Nel 2008, il NIH degli USA ha costituito il programma Undiagnosed Diseases Program (UDP), nato per dare una diagnosi a pazienti che ne aspettavano una da lungo tempo senza successo e per studiare nuovi pathways e meccanismi patogenetici. Iniziato come programma intramurario dell'NIH, UDP si è poi evoluto nel Network Nazionale Undiagnosed Diseases Network (UDN). Dal 2016 il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) coordina, in collaborazione con l'NIH americano, un progetto supportato dal Ministero Affari Esteri, il cui scopo è contribuire alla raccolta ed alla classificazione di informazioni e campioni genomici relativi a pazienti con MRSD attraverso la rete Nazionale Malattie Rare (<http://www.udnitaly.com/>, Figura 1).

OBIETTIVI

- Raccogliere dati da pazienti italiani con MRSD attraverso la Rete Nazionale MR, usando standard e terminologie comuni per la classificazione
- Sviluppare un database nazionale interoperabile a livello internazionale
- Diagnosticare pazienti con MRSD
- Identificare e caratterizzare nuove malattie rare attraverso il data-sharing



Figure 1. Homepage sito UDNPItaly

MATERIALI E METODI

Gruppi di Ricerca: CNMR-ISS, Partner statunitense (NIH), Centri Clinici Italiani

1. Sviluppo e gestione di un database interoperabile a livello internazionale dedicato alla collezione e all'analisi di informazioni fenotipiche e genetiche di pazienti con MRSD. Il database utilizza il software Phenotips (<https://phenotips.org>, Fig 2), ideato per raccogliere e analizzare informazioni fenotipiche per i pazienti affetti da malattie genetiche.
2. Archivio e classificazione nel database dei dati dei pazienti con MRSD, già caratterizzati clinicamente in maniera approfondita, e raccolti dai Centri Clinici coinvolti nel progetto.
3. Condivisione dei casi archiviati con il partner americano e a livello internazionale mediante il database PhenomeCentral (<https://www.phenomecentral.org/>).
4. Caratterizzazione genetica-molecolare, tramite *deep sequencing- Whole Exome Sequencing (WES) e Whole Genome Sequencing (WGS)*- di casi selezionati.



Figure 2. Software Phenotips

RISULTATI

Il Database CNMR-ISS permette la raccolta delle seguenti informazioni: storia familiare e pedigree, storia medica, sintomatologia clinica, geni candidati e/o testati in precedenza, probabilmente non causativi. In totale sono presenti 54 casi raccolti secondo i seguenti Criteri di inclusione: pazienti con MRSD già esaminati clinicamente in maniera approfondita al fine di escludere ovvie diagnosi, pazienti sia adulti sia pediatrici, casi familiari, sporadici e isolati etnici.

Sono state concordate le seguenti categorie cliniche per la raccolta dei casi: *Connective tissue vascular disorders, Intellectual disabilities Syndromes, Metabolic disorders, Motor neurons Syndromes, Multiple abnormalities Syndromes, Myopathies, Nephropathies, Systemic autoinflammatory Syndromes*. La Fig 3 indica che il maggior numero dei casi appartiene alle categorie «Intellectual disabilities Syndromes» e «Multiple abnormalities Syndromes».

Sono in corso di caratterizzazione genetica-molecolare alcune famiglie o trios selezionati secondo i requisiti preferenziali di consanguineità ed eredità autosomica recessiva.

I risultati verranno condivisi a livello internazionale per contribuire alla ricerca del possibile "secondo caso", ovvero un secondo paziente affetto dalla stessa MRSD

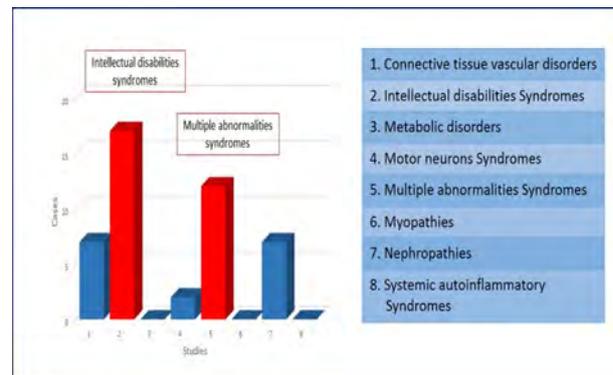


Figure 3 . Distribuzione dei casi raccolti secondo le categorie cliniche



Prevenzione primaria di malformazioni congenite: basata sulle evidenze scientifiche, supportata dalle raccomandazioni e realizzabile attraverso azioni concrete di sanità pubblica

Primary prevention of congenital anomalies: science-based, recommendable, achievable

Domenica Taruscio¹, Paolo Salerno¹, Alberto Mantovani², Francesca Baldi², Pietro Carbone^{1,3}, Orietta Granata¹, Fabrizio Bianchi⁴, Anna Pierini⁴, Amanda Neville⁵, Serena Battilomo⁶

¹Centro Nazionale Malattie Rare

²Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione, sanità pubblica veterinaria

³Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali

⁴Unit of Environmental Epidemiology and Disease Registries, Institute of Clinical Physiology - National Research Council

⁵Dipartimento Riproduzione e Accrescimento, Università di Ferrara

⁶Direzione Generale della prevenzione sanitaria, Ministero della salute

Introduzione

La prevenzione primaria di Malformazioni Congenite (MC) è una componente essenziale delle strategie di sanità pubblica sulle malattie rare. Le evidenze scientifiche devono essere traslate in azioni comunitarie, quali la supplementazione con acido folico, la regolamentazione in materia di sviluppo di sostanze tossiche e l'empowerment delle donne nelle loro scelte di vita (ad esempio evitare il fumo, controllare il peso). Un contributo importante in questo campo sono le raccomandazioni europee per la prevenzione primaria di MC (2013), redatte nell'ambito dei progetti europei EUROCAT e EUROPLAN (coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare CNMR-ISS). Le attività svolte dal CNMR dell'ISS sono fondamentali per supportare e promuovere la prevenzione primaria di malformazioni congenite. I principali risultati includono: le attività del Network italiano acido folico, che ha promosso con successo la supplementazione peri-concezionale di acido folico; la rete dei Registri italiani delle MC, come strumento prioritario per rilevare i trend e punti critici nell'incidenza di MC (entrambi coordinati dal CNMR); il decalogo sulla sicurezza alimentare e la nutrizione in gravidanza, elaborato dal Dipartimento Sicurezza Alimentare Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria (SANS) nel 2015, integrando le raccomandazioni sui fattori protettivi e sulla riduzione dell'esposizione ad agenti nocivi.

Nutrizione e sicurezza alimentare, nutrizione e gravidanza: 10 Semplici regole per non esporsi troppo al Decalogo dell'ISS

Alberto Mantovani, Francesca Baldi

Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria - ISS

Considerando il ruolo cruciale dei fattori legati all'alimentazione per prevenire il rischio di malformazioni ed altri esiti avversi di gravidanza, abbiamo tradotto le Raccomandazioni Europee in 10 semplici regole alimentari per per la donna che pensa di avere un figlio.

- 1) controlla peso e glicemia;
- 2) una dieta ricca di folati e la supplementazione con acido folico, nei modi e tempi giusti, contro alcune malformazioni del sistema nervoso;
- 3) la vitamina B12 è indispensabile per utilizzare al meglio acido folico e folati;
- 4) lo iodio è indispensabile per la crescita del bambino e per lo sviluppo del cervello;
- 5) supplementi, integratori, alimenti salutistici: solo se c'è una carenza specifica
- 6) preveni la toxoplasmosi e la listeriosi; 7) evita vino e alcolici in gravidanza
- 8) Consuma il pesce in modo intelligente secondo le raccomandazioni di EFSA
- 9) Attenzione in cucina: cottura e contenitori;
- 10) Riduci il consumo di caffeina

Scaricabile da: http://www.iss.it/binary/inte/cont/Decalogo_gravidanza.pdf



Queste raccomandazioni mirano a indicare le aree in cui gli Stati membri dell'Unione europea dovrebbero finalizzare le loro strategie per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

Le raccomandazioni affrontano quattro specifiche aree di intervento.

NEL CAMPO DEI FARMACI

- Assicurare un counseling medico alle donne in età fertile sull'assunzione di farmaci quando è programmata la gravidanza;
- Garantire ai medici la disponibilità di linee guida su materia di rischio-beneficio per l'uso di farmaci in gravidanza in particolare per quelli usati per trattare malattie croniche;
- Fornire un servizio di informazione su farmaci e prodotti cosmetici con consultazione specialistica, disponibile per gli operatori socio-sanitari e per le donne;
- Conducere un piano di farmacovigilanza post-marketing per individuare il rischio di malformazioni congenite associate all'uso di farmaci, con il sostegno dei medici di popolazione per le malformazioni congenite.

NEL CAMPO DELL'ALIMENTAZIONE E STILI DI VITA

- Preservire l'informazione efficace sulla dieta e sulla nutrizione nelle donne in età fertile riducendo al minimo i rischi di carenze o sovrilascio di sostanze oligoelementi essenziali;
- Migliorare lo stato dei folati (dieta) attraverso la supplementazione peri-concezionale con acido folico e la personalizzazione del consumo di alimenti ricchi di folati naturali, considerando anche l'uso appropriato di integratori arricchiti con acido folico;
- Prevenire il sovrappeso, l'obesità e il diabete;
- Prevenire la contaminazione alimentare da sostanze con effetti nocivi per lo sviluppo prenatale, mediante strategie di sicurezza alimentare a livello di Unione Europea;
- Prevenire l'astensione dall'alcol durante la gravidanza e il programma una gravidanza;
- Prevenire l'astensione dall'alcol nelle donne in gravidanza e il programma una gravidanza;
- Prevenire particolare attenzione all'alimentazione e stili di vita nelle comunità a basso status socio-economico al fine di ridurre le disuguaglianze.

NEL CAMPO DEI SERVIZI SOCIO SANITARI

- Mettere a disposizione percorsi socio-sanitari pre-concezionali per le famiglie a rischio, inclusi i casi genetici e la consulenza pre-concezionale;
- Garantire cure pre-concezionali alle donne con diabete, obesità e altre malattie croniche, al fine di minimizzare il rischio di anomalie congenite;
- Garantire programmi di vaccinazione basati su evidenze scientifiche per la protezione dal rischio di malattie infettive associate con difetti congeniti, evitando le vaccinazioni controindicate durante la gravidanza;
- Indagare i normali programmi scolastici per creare consapevolezza che le malformazioni congenite possono essere causate nella prima metà della gravidanza, spesso prima che la gravidanza sia confermata, e quindi che i comportamenti sani a prevenire dovrebbero iniziare nei periodi pre-concezionali;
- Indagare e coinvolgere gli attori specifici che contribuiscono alla gravidanza nei paesi a rischio per la salute pubblica su tutti i principali determinanti della salute.

NEL CAMPO DELL'INQUINAMENTO AMBIENTALE COMPRESI I LUOGHI DI LAVORO

- Garantire sia la scienza di regolamentazione che la scienza di comunicazione che lo sviluppo del rischio rivolte ai cittadini, al fine di minimizzare l'esposizione agli inquinanti individuati come tossici, attuando le politiche comunitarie in materia di prodotti chimici;
- Garantire un adeguato sistema di sorveglianza in cui i rischi ambientali possono essere identificati attraverso l'integrazione dei dati dei registri delle malformazioni congenite con programmi di biomonitoraggio;
- Richiedere al minimo l'esposizione delle lavoratrici gestanti sul posto di lavoro a fattori di rischio per le malformazioni congenite (agenti chimici, fisici e biologici).

TIPICI DI INTERVENTO DI PREVENZIONE PRIMARIA E LORO EFFICACIA

Possono essere identificati alcuni tipi di azioni preventive:

1. Counseling pre-concezionale e durante la gravidanza, da parte del personale sanitario, da parte di tutti i genitori. Le consultazioni pre-concezionali e durante la gravidanza dovrebbero essere mirate alle coppie ad "alto rischio" (in quanto a "basso rischio" (popolazione generale).
2. Campagne di educazione sanitaria rivolte a tutte le donne.
3. Atti mirati a livello nazionale ed europeo, ai livelli di medici, prodotti chimici, agenti infettivi, alimenti, tabacco, alcool e altre sostanze tossiche.
4. Sviluppo di linee guida rivolte ai medici, alle donne, ai genitori, ai servizi pre-natali e post-natali, ai servizi pre-natali e post-natali, ai servizi pre-natali e post-natali, ai servizi pre-natali e post-natali.

L'efficacia delle azioni di prevenzione primaria delle malformazioni congenite potrebbe essere ancora migliorata attraverso:

- la realizzazione di un piano integrato di prevenzione primaria che coinvolga tutti gli operatori socio-sanitari coinvolti, con una campagna di informazione mirata alla non gravidanza;
- l'attuazione e l'implementazione dei programmi comunitari di controllo degli alimenti e farmaci, per prevenire una particolare esposizione a fattori di rischio delle malformazioni congenite;
- la corretta valutazione e integrazione delle nuove conoscenze scientifiche in azioni di sanità pubblica;
- l'impiego mirato di programmi di livello nazionale e regionale di monitoraggio e sorveglianza di nuove gestazioni e nascite per identificare le aree a rischio;
- la disponibilità di dati di sorveglianza epidemiologica derivanti dai registri di popolazione delle malformazioni congenite per monitorare l'efficacia dei servizi e degli interventi, considerando una pubblica base di evidenze per la giustificazione e il sviluppo di azioni preventive;
- la disponibilità di programmi nazionali e internazionali di trattamento mirati a garantire la continuità della prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

Il testo originale delle raccomandazioni è consultabile sul sito www.eurocat-network.eu

Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite

Tradotte e discusse in italiano in: Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed.). Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico. ISS; 2013, Rapporti ISTISAN² 13/28

1. www.iss.it/binary/inte/cont/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf

2. http://www.iss.it/binary/publ/cont/13_28web.pdf



I Registri delle Malformazioni Congenite

I Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) sono delle strutture epidemiologiche in grado di garantire la registrazione continua ed esaustiva di patologie malformative in una data area geografica con l'obiettivo generale di migliorare le conoscenze sulle patologie in oggetto. Un programma di rilevazione e sorveglianza delle Malformazioni Congenite (MC) rappresenta quindi una struttura originale che associa un'attività di routine (raccolta, registrazione, archiviazione ed elaborazioni statistiche di base) ad un'attività di ricerca. L'attività dei RMC permette in tal modo la conoscenza della prevalenza/incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo delle MC e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficacia di azioni di prevenzione mirate e di scelte sanitarie effettuate. In questo contesto i RMC rappresentano un utile strumento per la valutazione, la sorveglianza, la prevenzione e la programmazione sanitaria e possono dunque contribuire in modo originale ad ancorare il sistema sanitario da una parte allo stato di salute della popolazione e dall'altra alla verifica di efficacia delle azioni intraprese. I Registri dislocati sul territorio assumono una rilevanza strategica in riferimento alla creazione di un sistema integrato di registrazione delle MC su base nazionale.

Il Registro Nazionale Malattie Rare: uno strumento importante per descrivere l'epidemiologia della MR in Italia e per le Reti di Riferimento Europee (ERN)

The Italian National Rare Disease Registry: an important tool for describing the epidemiology of RD in Italy and for European Reference Networks (ERNS)



Domenica Taruscio, Paola Torrieri, Adele Rocchetti, Yllka Kodra, Luciano Vittozzi
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

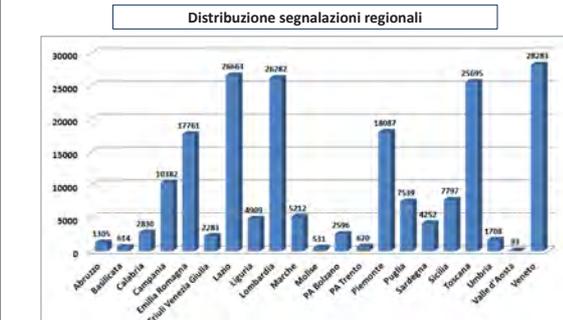
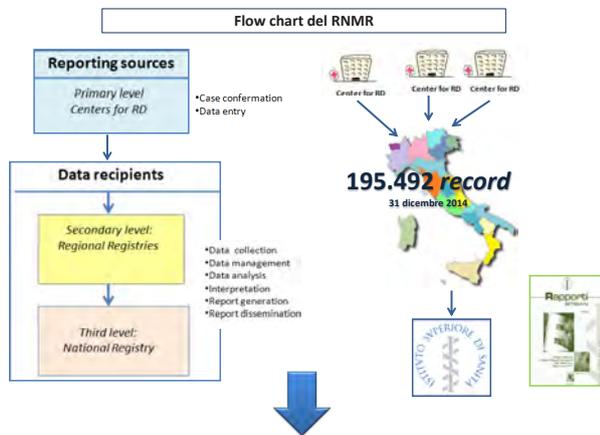


Il Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR), istituito con l'articolo 3 del Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279 (DM 279/2001), è, insieme ai presidi delle reti regionali malattie rare (MR) e ai Registri Regionali/interregionali (RR), uno dei nodi principali della Rete nazionale delle Malattie Rare. Esso rappresenta uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria (incluso l'aggiornamento dei LEA), sorveglianza epidemiologica e al miglioramento della *governance* della Rete, sia a livello nazionale che a livello regionale.

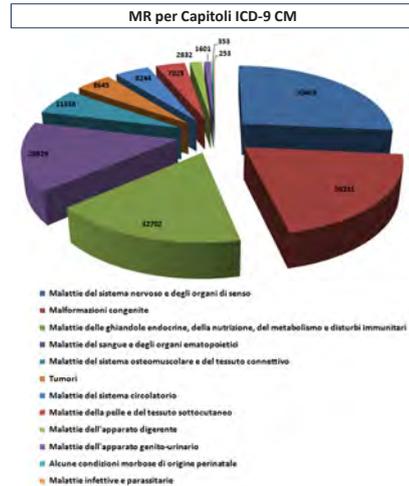


A livello regionale/interregionale i dati vengono raccolti dai presidi del servizio sanitario nazionale, identificati formalmente dalle Regioni per la loro competenza nella diagnosi e nel trattamento delle MR. La maggior parte dei registri regionali raccolgono dati supplementari rispetto quelli concordati nel data set condiviso definito dall'Accordo Stato Regioni (10 maggio 2007), utilizzandoli ai fini della propria programmazione sanitaria.

I RR, alimentati dai presidi accreditati, inviano i dati al RNMR



La distribuzione delle segnalazioni di patologia rara per Capitoli ICD 9-CM, eseguita in base ai loro codici di esenzione definiti dal DM 279/2001, è riportata in Figura. I capitoli ICD-9 CM più segnalati nel RNMR sono, in ordine decrescente di frequenza, le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso; le malformazioni congenite; le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari; le malattie del sangue e degli organi ematopoietici; le malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo; i tumori; le malattie del sistema circolatorio; le malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo; le malattie dell'apparato digerente; le malattie dell'apparato genito-urinario; alcune condizioni morbose di origine perinatale; e le malattie infettive e parassitarie.



L'Unione Europea ha cercato di combattere la mancanza di politiche sanitarie specifiche per le malattie rare nei diversi Stati membri, attraverso l'istituzione di una strategia comune mirata a sostenere l'equità di accesso alla prevenzione, diagnosi e cura per i pazienti con malattie rare in tutta l'UE, che ha portato all'istituzione di 24 ERN tematiche per gruppi di MR



I dati raccolti dal RNMR, definendo l'ampiezza della casistica di pazienti, hanno contribuito all'identificazione dei Centri di Expertise per la costituzione delle ERN, unitamente ad altri importanti criteri quali l'esperienza clinica, l'approccio multidisciplinare alla malattia rara, l'esperienza specifica per quella determinata malattia rara e la documentata eccellenza.

1: Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskrov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E, Van Oyen H. National Registries of Rare Diseases in Europe: An Overview of the Current Situation and Experiences. Public Health Genomics. 2014 Sep 9.
 2: Taruscio D, Kodra Y, Ferrari G, Vittozzi L; National Rare Diseases Registry Collaborating Group. The Italian National Rare Diseases Registry. Blood Transfus. 2014 Apr;12 Suppl 3:s606-13.
 3: Hassan HJ, Morfini M, Taruscio D, Abbonizio F, Giampaolo A, Kodra Y, Oliovecchio E, Vittozzi L. Current status of Italian Registries on inherited bleeding disorders. Blood Transfus. 2014 Apr;12 Suppl 3:s576-81.



Sicurezza e qualità dei farmaci

Dott. Carlo Pini e il Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci



Il **Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci** (CNCF) dell'ISS svolge attività di controllo e valutazione della qualità dei farmaci biologici e chimici in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali quali Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Ministero della Salute, Servizio Sanitario Nazionale, European Medicines Agency (EMA), European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Al CNCF afferisce il **Segretariato della Farmacopea Italiana**. Svolge attività tecnica di supporto per la Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale e costituisce il punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea.



Il CNCF fa parte della rete dei **Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (OMCL)** gestita dall'EDQM, che ha come compito principale il controllo analitico dei farmaci ad uso umano e veterinario, effettuato in varie fasi del processo di produzione, distribuzione e utilizzo da parte del cittadino. Le strutture afferenti al CNCF ricevono periodicamente Audit da parte dell'EDQM e dell'OMS, e partecipano attivamente all'attività di *Proficiency Test Study*.

Gli OMCL garantiscono che i farmaci utilizzati siano sicuri e di qualità

Cos'è un Farmaco?



Un **Farmaco** è composto da un principio attivo, con azione preventiva o curativa vera e propria, e da eccipienti, che facilitano l'assorbimento, l'efficacia e la conservazione.

Si distinguono in **Farmaci Chimici** e **Biologici**; i primi ben definiti e caratterizzati, i secondi estratti da una fonte biologica che richiedono per la loro caratterizzazione e analisi qualitativa, esami fisico-chimico-biologici, e un rigoroso controllo del processo di produzione. Tra questi ultimi troviamo **Vaccini**, **Emoderivati** e **Farmaci Biotecnologici**.

Farmaci chimici

I farmaci di sintesi chimica hanno una struttura ben definita, che può ripetere strutture già esistenti in natura oppure costituire un'entità chimica del tutto nuova.



La caratteristica distintiva è l'estraneità sia alla composizione dell'organismo vivente al quale sono somministrati, sia al mondo naturale in genere. Sono prodotti attraverso reazioni chimiche in condizioni controllabili e riproducibili. La maggior parte dei farmaci oggi in commercio deriva da processi di sintesi chimica

Emoderivati



Specialità medicinali ottenute da plasma umano sottoposto a un processo di lavorazione industriale attraverso il quale si estraggono le proteine e i componenti biologici utili al trattamento di patologie umane. Tali medicinali comprendono in particolare i fattori della coagulazione, l'albumina e le immunoglobuline normali e specifiche.

Vaccini

I componenti del vaccino sono in grado di stimolare il sistema immunitario **senza provocare la malattia**



Un vaccino è costituito da:

- ▶ **minime quantità di un microrganismo patogeno**
- ▶ **ucciso/inattivato** (incapace di riprodursi e quindi di causare la malattia)
- ▶ **attenuato** (si replica, ma la malattia è assente o molto leggera)
- ▶ **alcune sue parti o prodotti** (es. tossine) (assenza di replicazione e di malattia)

Farmaci Biotecnologici



I farmaci biotecnologici vengono prodotti da cellule ingegnerizzate allo scopo di produrre **molecole terapeutiche**.

Questi farmaci si distinguono per la complessità strutturale e dei processi di produzione. Tra questi rientrano anticorpi monoclonali, citochine, eritropoietine e insuline ricombinanti.

Sviluppo, registrazione e produzione di un farmaco

Studi pre-clinici

Studi clinici

FASE I - sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica-farmacodinamica/dosaggio (soggetti sani/pazienti, ~20-80)

FASE II - sicurezza, efficacia, schema posologico (pazienti, ~200-300)



FASE III - sicurezza, efficacia, interazioni farmaco/farmaco (pazienti, ~1000-3000)



Valutazione Documentale



Su la parte di Qualità e Sicurezza microbiologica nella documentazione

Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) (CNCF-CNRVF)

Autorizzazione Immissione in Commercio (AIC) rilasciata dalle Autorità regolatorie nazionali AIFA e/o internazionali EMA

Controllo Analitico su Campioni



Controlli Pre-immissione in commercio

- ▶ **Controllo di Stato (batch Release)** con Analisi chimico-fisico-biologiche su ogni lotto di produzione di Emoderivati e Vaccini nel rispetto della ISO 17025/2005 (Requisiti di Qualità dei laboratori di prova)



Controlli Monitoraggio continuo

- ▶ **Sorveglianza Post-Marketing (SPM)** Programma annuale su territorio Nazionale (PCA) ed Europeo (CAP) (verifica produzione, stabilità e conservazione)
- ▶ **Farmacovigilanza** Presenza di corpi estranei, difetti, segnalazione di reazioni avverse e mancanza di efficacia



Task-force nazionale antifalsificazione

Attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali e di altri prodotti di interesse sanitario, sul territorio e online

INDICE DEGLI AUTORI

Il numero che segue la lettera P (Poster) corrisponde al numero assegnato al Poster, non alla pagina

Abballe A.	P.92	Baldassarri L.	P.17; P.45
Abbonizio F.	P.84	Baldi F.	P.33; P.102
Abenavoli C.	P.74	Baldini M.	P.35
Accardi L.	P.64	Baldovino S.	P.101
Accogli M.	P.37	Balduzzi M.	P.46
Adriani E.	P.74	Ballerini C.	P.32
Adriani W.	P.45	Barbanti F.	P.37
Affabris E.	P.64	Barbaro A.	P.86
Agazio E.	P.47	Barbaro M.C.	P.81; P.86
Agresti C.	P.32; P.86	Barone F.	P.63
Agrimi U.	P.77	Bartolini P.	P.90
Aguzzoli C.	P.79	Bartolomei M.	P.59
Ajmone Cat M.A.	P.23	Bascherini S.	P.74
Alessandrelli M.	P.74	Battilomo S.	P.102
Alfarone G.	P.17; P.45	Battistelli C.L.	P.52
Alimonti A.	P.92	Battistini L.	P.32
Alimonti S.	P.59	Beccaloni E.	P.35
Alivernini S.	P.74	Bedini R.	P.58
Aloisi F.	P.32	Belardelli F.	P.10
Amash H.	P.39	Belfiore M.	P.98
Amati C.	P.39	Bellenghi M.	P.65; P.73
Amato A.	P.100	Bellomo G.	P.74
Amato C.	P.3	Bembi B.	P.101
Ambrosini E.	P.21; P.85; P.86	Benedetti I.	P.87
Amendola G.	P.57	Benfenati E.	P.33
Amici C.	P.64	Benigni R.	P.52
Ammendolia M.G.	P.8; P.9; P.64	Bergamo P.	P.33
Ampollini M.	P.90	Bernardo A.	P.23
Andreoli V.	P.79	Berretta P.	P.1
Andreozzi S.	P.44; P.80	Berrino F.	P.39
Anello P.	P.34	Bertini E.	P.85
Angelici M.C.	P.55	Bertocchi P.	P.59
Angelini D.	P.32	Bertolotto A.	P.32
Anniballi F.	P.68; P.82	Bertuccini L.	P.8; P.9
Ansaldi F.	P.3	Bianchi F.	P.102
Antoniella E.	P.59	Biblioteca, Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica	P.12
Appicciafuoco B.	P.82	Binda S.	P.3
Aquilina G.	P.74	Bocca B.	P.63; P.92
Arancia G.	P.78	Bocci M.	P.47; P.53
Arcieri R.	P.84	Boccolini D.	P.6; P.49
Ardita G.	P.4	Bochicchio F.	P.90
Arena S.	P.87	Bolli S.	P.36
Aricò E.	P.10	Bonaccorsi G.	P.3
Armisi L.	P.56	Bonadonna L.	P.35; P.76
Athanasiadou A.	P.89	Bonfarnuzzo S.	P.39
Attard Barbini D.	P.57	Bongiorno S.	P.35
Attias L.	P.74	Bonifazi S.	P.90
Aureli F.	P.50	Bonino da Silva Santos, L.O.	P.94
Aureli P.	P.31	Borghi P.	P.10
Auricchio B.	P.68; P.82	Borioni A.	P.59
Avellis L.	P.72	Borroni R.	P.77
Bacosi A.	P.1	Bossa C.	P.52
Baggieri M.	P.88	Botta L.	P.39
Baili P.	P.39		

Botta M.	P.71	Cataldo C.	P.74
Bottero L.	P.43; P.65; P.73	Catone T.	P.74
Bottoni P.	P.55	Ceccarini M.	P.21; P.22; P.85
Bozzuto G.	P.78	Cecchetti S.	P.29; P.71; P.75
Bracci L.	P.10	Cecinato A.	P.35
Brancati F.	P.101	Censi F.	P.95; P.101
Bravo E.	P.89	Centro di Riferimento Medicina di Genere	P.30
Brera C.	P.77	Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione di Farmaci	P.104
Bresin E.	P.101	Cerquetti M.	P.2; P.37
Briancesco R.	P.76	Chiantore M.V.	P.64
Briancesco T.	P.74	Chiarotti F.	P.41
Brignone M.S.	P.21; P.85	Chirico M.	P.35; P.76
Brini S.	P.35	Chiudioni F.	P.72
Bruni B.M.	P.24	Cianetti L.	P.19
Brusaferro S.	P.3	Ciaralli L.	P.77
Bruselles A.	P.19	Ciccaglioni G.	P.77; P.82
Bucci P.	P.88	Cimini D.	P.35
Bucciarelli M.	P.44; P.80	Cipriani A.	P.35
Buccione C.	P.10	Ciprotti M.	P.77
Buoncervello M.	P.10	Cisbani E.	P.34
Buoncristiano M.	P.80	Civitareale C.	P.77
Buttinelli G.	P.3	Cocco E.	P.32
Caccia B.	P.55; P.90; P.91	Colabucci A.	P.77
Caciolli S.	P.72	Colilli S.	P.34
Calcabrini A.	P.78	Colitti M.	P.35
Caldora M.	P.28; P.38; P.39	Colone M.	P.29; P.78
Camerini S.	P.32; P.71; P.85	Columba-Cabezas S.	P.32
Camilli R.	P.2; P.66	Comba P.	P.93
Camilloni B.	P.3	Cometa M.F.	P.5
Campa A.	P.90	Condello M.	P.78
Campagna P.	P.5	Coni E.	P.77
Candido A.	P.27	Conti L.	P.40
Canese R.	P.75	Coppola S.	P.19
Canini I.	P.10	Corbo M.	P.93
Capocaccia R.	P.38; P.39	Cordeddu V.	P.19
Capone C.	P.90	Cordella D.	P.25; P.26
Capone F.	P.89	Cornet R.	P.94
Capone I.	P.10	Corona A.	P.56
Caporali M.G.	P.2	Costamagna F.M.	P.74
Caputo V.	P.19	Cozzi L.	P.70; P.82
Carbone P.	P.102	Cozzini P.	P.33
Cardia V.	P.74	Crateri L.	P.78
Cardines R.	P.2	Crescenzi M.	P.32; P.83; P.85
Carè A.	P.43; P.65; P.73; P.83	Cresti R.	P.74
Carella C.	P.18; P.42	Creti R.	P.17; P.45
Carere M.	P.72	Cubadda F.	P.50
Carlei D.	P.10	D'Adamo M.C.	P.85
Carpentieri C.	P.90	D'Agostino G.	P.10
Carpentieri G.	P.19	d'Alessandro A.	P.16
Carpinelli G.	P.75; P.89	D'Aloja P.	P.44
Carrani E.	P.39; P.45	D'Amato G.	P.35
Carraro V.	P.3	D'Amato M.	P.77
Carta C.	P.94	D'Ambrosio A.	P.32
Casazza A.E.	P.74	D'Ambrosio F.	P.2; P.66
Casella M.	P.32; P.71	d'Amore A.	P.41
Caserta D.	P.33	D'Ancona F.	P.2; P.66
Castiello L.	P.10	D'Angelo A.M.	P.72
Castiglia P.	P.3	D'Arcangelo G.	P.98
Catacuzzano L.	P.85		
Cataldi L.	P.74		

D'Archivio M.	P.40	Di Turi A.	P.74
D'Argenio P.	P.3	D'Ilio S.	P.74
D'Avenio G.	P.51	Dini V.	P.34
D'Errico M.	P.3	Diociaiuti M.	P.98
D'Ugo E.	P.72	Dionisi A.M.	P.87
D'Urso M.T.	P.10	Dionisio P.	P.27
Da Riol R.M.	P.101	Dirodi M.G.	P.35
Daina E.	P.101	Donà M.G.	P.64
Dalla Torre R.	P.48	Donati S.	P.10; P.44
D'angiolini A.	P.74	Donfrancesco C.	P.14; P.15
Daniele C.	P.51	Draisci R.	P.74
Dante V.	P.90	Errico G.	P.66
De Angelis C.	P.34	Errico M.C.	P.65; P.73; P.89
De Angelis G.	P.34; P.51	Esposito G.	P.34
De Angelis I.	P.61; P.63	Esposito M.	P.74
De Angelis R.	P.38; P.39	Estevez R.	P.85
De Angelis S.	P.47; P.53	Fabi F.	P.5
De Berardis B.	P.8; P.9	Fadda A.	P.60
De Castro P.	P.54; P.55; P.86	Fagnani C.	P.32
De Felip E.	P.92	Fais S.	P.29
De Feo A.	P.65; P.73	Falchi M.	P.64
De Luca R.	P.36	Famele M.	P.74
De Martino A.	P.35	Fanales-Belasio E.	P.64
De Medici D.	P.68; P.69; P.70; P.82	Fanizza C.	P.24
De Nuccio C.	P.23; P.62; P.85	Farina L.	P.19
De Orsi D.	P.59	Fatta L.M.	P.89
De Sanctis P.	P.40	Fazio C.	P.2
De Santi A.	P.79	Federici C.	P.29
De Santis B.	P.77	Federico M.	P.64
De Santis M.	P.97; P.99	Fehily D.	P.18
De Simone R.	P.23; P.86	Felicetti F.	P.65; P.73
De Stefano C.	P.3	Feliciani R.	P.27
de Stefano M.C.	P.95; P.101	Felli N.	P.65; P.73
Debegnach F.	P.77	Fenicia L.	P.31
Del Cornò M.	P.40	Ferdinandi M.	P.24
Del Giudice P.	P.90; P.91	Ferlini A.	P.101
Del Grosso M.	P.66	Ferranti C.	P.74
Del Papa S.	P.41	Ferrantini M.	P.10
Delibato E.	P.82	Ferrari C.	P.72
Della Libera S.	P.76	Ferrari G.	P.95; P.100
Della Marta M.C.	P.74	Ferrari M.	P.74
Della Monaca S.	P.34	Ferrario M.	P.15
Deodati S.	P.74	Ferrini A.M.	P.31; P.82
Des Dorides M.	P.13	Ferro A.	P.90
Dettori S.	P.27	Fiaccavento S.	P.36
Di Benedetto C.	P.25; P.26; P.39; P.52	Fidente R.M.	P.74
Di Bonito P.	P.64	Figliomeni M.	P.72
Di Carlo S.	P.1	Filesi C.	P.41
Di Felice G.	P.63	Filippi A.	P.76
Di Gregorio F.	P.35	Fiore A.	P.69; P.82
Di Gregorio M.	P.77	Fiore S.	P.3
Di Lonardo A.	P.14; P.15	Fiori M.	P.77
Di Lorenzo N.	P.56	Fiorucci G.	P.64
Di Luca M.	P.6; P.49	Flex E.	P.19
Di Pasquale L.	P.13	Florida G.	P.28; P.95; P.100; P.101
Di Pasquale M.	P.77	Focà A.	P.3
Di Pasquale S.	P.70; P.82	Fontana S.	P.3
Di Pucchio A.	P.55; P.79	Formisano G.	P.78
Di Rocco M.	P.19	Fornarelli L.	P.74
Di Salvo F.	P.39	Fornari Luswergh G.	P.77

Foschi R.	P.38; P.39	Gradoni L.	P.6; P.49
Fragale A.	P.10	Granata O.	P.102
Francia A.	P.32	Grassi T.	P.74
Franciosa G.	P.31	Grasso E.	P.42
Francisci S.	P.39	Grasso F.	P.64
Franco M.	P.5	Grasso G.M.	P.3
Franconi R.	P.64	Graziano S.	P.1
Frank C.	P.98	Greco A.	P.23
Fuglieni A.	P.81	Greco D.	P.31
Fulceri F.	P.89	Gregori E.	P.77
Fuselli S.	P.35	Grigioni M.	P.51
Gabriele L.	P.10	Gruppo di Lavoro AIRTUM	P.38
Gabriele M.	P.24	Gruppo di Studio Nazionale	
Gaddini L.	P.46; P.62	Inquinamento Indoor	P.35
Gagliardi R.V.	P.24	Gruppo di Studio PAMURSA	P.37
Gahl W.A.	P.101	Guderzo S.	P.74
Gainotti S.	P.28	Hassan H.J.	P.84
Gallo P.	P.32; P.48	Huber V.	P.29
Galluzzi A.	P.90	Iacchini S.	P.66
Galluzzo L.	P.20	Iaconelli M.	P.76
Gandin C.	P.20	Iamiceli A.L.	P.92
Ganzi A.	P.35	Iatropoulos P.	P.101
Garcia Fernandez A.	P.87	Iela M.T.	P.74
Gaspari A.L.	P.56	Iessi E.	P.29
Gatta G.	P.38; P.39	Iezzi L.	P.56
Gattuso A.	P.31; P.69; P.82; P.87	Ilari A.	P.71
Gaudi S.	P.55; P.72; P.79; P.83	Imperi M.	P.17; P.45
Gaudiano M.C.	P.59	Ingelido A.M.	P.92
Gellini M.	P.55	Inglessis M.	P.24
Generali T.	P.57	Iorio E.	P.75
Gentile A.E.	P.97; P.99	IPREA Working Group	P.20
Gentili S.	P.1	Iuliano M.	P.64
Geraci A.	P.79	Jansen M.	P.94
Germinario C.	P.3	Kaliyaperumal R.	P.94
Gessani S.	P.40	Knijn A.	P.39; P.45
Gesumundo C.	P.73	Kodra Y.	P.94; P.103
Gherardi M.	P.35	La Porta A.C.M.	P.74
Ghio F.	P.34	La Rosa G.	P.76
Ghirini S.	P.20	La Sorsa V.	P.10; P.89
Giacomini D.	P.41	Labbaye C.	P.11
Giacomozzi C.	P.60	Lacchetti I.	P.72
Giambenedetti A.	P.57	Lalle M.	P.71
Giammanco G.	P.3	Lanciotti A.	P.21; P.85
Giammarioli A.M.	P.55	Lapenta C.	P.10
Giampaoli S.	P.14; P.15	Latini F.	P.47; P.53
Giampaolo A.	P.43; P.84	Lattanzi L.	P.10
Gianfranceschi M.V.	P.31 P.69; P.82; P.87	Lauria L.	P.80
Gigante G.	P.90	Laviola G.	P.45
Gilardi E.	P.47; P.53	Lazzaro A.	P.56
Giordani B.	P.100	Lega I.	P.44
Giorgi C.	P.64	Leoni C.	P.74
Giovannini C.	P.40; P.41	Lo Noce C.	P.14; P.15
Giovannoli S.	P.35	Lombardi D.	P.3
Girolimetti S.	P.57	Longo E.	P.55; P.79
Giufrè M.	P.2; P.37	Longo M.	P.74
Giuliani A.	P.52; P.83	Lorenzetti S.	P.33
Giuliani F.	P.34	Losardo M.	P.82
Giuseppetti R.	P.72	Lucarelli C.	P.66; P.86; P.87
Giusti A.	P.55	Lucarini V.	P.10
Gori P.	P.1	Lucentini M.	P.34

Lugini L.	P.29	Medaglia C.M.	P.56
Luzi A.M.	P.48	Meduri C.	P.14; P.15
Luzzi I.	P.87	Meloni P.	P.76
Macchia G.	P.85	Mendico S.	P.79
Macchia I.	P.10	Menegatti E.	P.101
Macioce P.	P.21; P.22; P.85	Meneghini E.	P.39
Macri S.	P.45	Menegon M.	P.6; P.49
Maggio A.	P.27	Meneguz A.	P.5
Magurano F.	P.88	Meschini S.	P.78
Maiella K.	P.35	Michelacci V.	P.87
Majo F.	P.100	Milieni A.	P.35
Majori G.	P.6; P.49	Minelli F.	P.87
Malaguti Aliberti L.	P.74	Minghetti L.	P.23; P.89
Malchiodi Albedi F.	P.5; P.46; P.55; P.62	Minicozzi P.	P.39
Mallone S.	P.39	Minicucci L.	P.100
Mallozzi C.	P.46; P.62; P.85	Minutoli D.	P.18
Malorni V.	P.30	Mochi P.	P.54
Mancinelli R.	P.74	Mochi S.	P.64
Mancini Barbieri F.	P.6; P.49	Molinari A.	P.78
Mancini L.	P.72	Molinari P.	P.85
Mancuso C.	P.35	Monaco M.	P.37; P.66
Mandolesi S.	P.16	Monfredini F.	P.24
Mangiamele L.	P.35	Monque D.	P.10
Mangino G.	P.64	Montano L.	P.33
Manna L.	P.59	Montefiore E.	P.10
Mannoni V.	P.31	Morabito S.	P.87
Mantovani A.	P.33; P.50; P.102	Morciano C.	P.89
Maranghi F.	P.63	Morelli S.	P.77
Maraschini A.	P.44	Moretti F.	P.10; P.89
Marcello I.	P.74	Mosca M.	P.77
Marcheggiani S.	P.72	Moschella F.	P.10
Marchei E.	P.1	Mosconi G.	P.42
Marchetti M.	P.8; P.9	Mosetti M.	P.35
Marchi A.	P.88	Motta M.	P.19
Marchini S.	P.72	Muto V.	P.19
Marcoaldi R.	P.27	Nanni Costa A.	P.18; P.42
Marcon F.	P.83	Napolitani F.	P.81
Marella A.M.	P.66	Napolitano M.R.	P.89
Margutti C.	P.39	Nardone P.	P.80
Margutti P.	P.32	Navarro A.	P.18
Marisi V.	P.35	Negrola S.	P.54; P.55
Marnetto F.	P.32	Neri A.	P.2
Martelli F.	P.60	Neri M.	P.101
Martinelli A.	P.64	Neville A.	P.102
Martinelli S.	P.19	Niceta M.	P.19
Martire A.	P.83	Nicoletti Lo.	P.88
Martire S.	P.20	Nicoletti Lu.	P.54
Masciulli R.	P.55	Nicolini A.	P.23
Masella R.	P.40; P.41	Nicolò V.	P.19
Massaro M.R.	P.82	Niglio T.	P.16
Massimi P.	P.18	Notaro C.	P.34
Matricardi G.	P.3	Novelli G.	P.101
Mattei F.	P.10	Nuccetelli C.	P.90
Matteucci A.	P.46; P.62	Nunez J.R.	P.18
Mattia G.	P.65; P.73	Olivieri A.	P.47; P.53
Mattia M.	P.90	Olla S.	P.32
Maugliani A.	P.87	Orrù M.A.	P.74
Mazzola M.	P.74	Owczarek S.	P.87
Meccia E.	P.83	Pacca A.M.	P.10
Mechelli R.	P.32	Pacifici R.	P.1

Padoan R.	P.100	Polizzi A.	P.97; P.99
Palazzesi I.	P.81	Poltronieri E.	P.4; P.54
Palleschi L.	P.74	Pompili C.	P.57
Palmieri L.	P.14; P.15	Pontecorvi G.	P.73
Palmisano L.	P.5	Ponzi M.	P.71
Palumbo L.	P.24	Popoli P.	P.5
Panico S.	P.15	Pourshaban M.	P.31
Pannone L.	P.19	Pozio E.	P.71
Pantaleoni F.	P.19	Pozzi R.	P.90
Pantosti A.	P.2; P.37; P.66; P.86	Pozzi S.	P.90
Paolini F.	P.64	Prat A.	P.32
Paradisi S.	P.62; P.89	Prestinaci F.	P.66
Parisi L.	P.5	Pricci F.	P.46; P.47
Parlato S.	P.10	Profili S.	P.54
Pastorelli A.	P.77	Proietti E.	P.10
Pataracchia M.	P.17; P.45	Pucci E.	P.82
Patriarca M.	P.55; P.77	Puccinelli C.	P.72
Patriarca V.	P.55; P.77	Puglisi R.	P.65; P.73
Patrono C.	P.46	Pulvirenti D.	P.35
Pazienti A.	P.90	Puopolo M.	P.32
Pecci R.	P.58	Puoti F.	P.42
Pediconi M.	P.44; P.80	Puppo Fornaro G.	P.100
Pedini F.	P.65; P.73	Quaranta M.T.	P.11
Pellegrini E.	P.78	Quaresima S.	P.56
Pellegrini M.	P.1	Quattrucci S.	P.100
Pelosi P.	P.57	Radiciotti L.	P.81
Pennelli B.	P.72	Rafti V.	P.13
Percario Z.	P.64	Raggi A.	P.50
Perissutti E.	P.33	Raia V.	P.19
Pessia M.	P.85	Rainaldi G.	P.7
Petetti E.	P.90	Rapetti Mogol G.	P.79
Petrini C.	P.28	Razeto S.	P.90
Petrini M.	P.43; P.65; P.73	Recchia S.	P.17; P.45
Petrini S.	P.85	Remuzzi G.	P.101
Petrisli E.	P.18	Repice A.	P.32
Petrone L.	P.64	Riccardo F.	P.2
Petrucci F.	P.63	Ricceri L.	P.61
Petrucci Ta.	P.85	Ricetti C.	P.74
Petrucci Ti.	P.25; P.55; P.79	Ricci V.	P.74
Pettazzi C.	P.35	Riva G.	P.74
Pezzotti P.	P.66	Rizza P.	P.10
Piccolo I.	P.56	Roazzi P.	P.39; P.45
Pichini S.	P.1	Roccatello D.	P.101
Pierannunzio D.	P.39; P.80	Rocchetti A.	P.103
Pierdominici E.	P.72	Rodomonte A.L.	P.59
Pierini A.	P.102	Roi G.S.	P.42
Pietrantonì A.	P.8; P.9	Romagnoli G.	P.10
Pilozzi A.	P.35; P.55; P.74	Romanini L.	P.59
Pimentel de Araujo F.	P.37; P.66	Romeo G.	P.64
Pini C.	P.104	Romi R.	P.6; P.49
Pino A.	P.92	Roos M.	P.94
Piozzi A.	P.64	Rosato N.	P.56
Pironti G.	P.35	Rosicarelli B.	P.32
Pitidis A.	P.79	Rossi A.M.	P.86
Pizzi E.	P.80	Rossi S.	P.38; P.39
Placido C.	P.34	Rotolo M.C.	P.1
Pocchiari M.	P.79	Rotondi D.	P.47; P.53
Podo F.	P.75	Rozera C.	P.10
Polci M.L.	P.74	Rubbiani M.	P.74
Polichetti A.	P.90	Rufini L.	P.59

Ruggieri F.	P.92	Spagnolo D.	P.74
Ruocco A.	P.97	Spano F.	P.71
Russo F.	P.3	Speziale L.	P.36
Russo M.T.	P.74	Spigaglia P.	P.37
Salerno P.	P.101; P.102	Spinelli A.	P.80
Salinetti S.	P.86	Spinello C.	P.45
Salvatore M.	P.95; P.100; P.101	Spinello I.	P.11
Salvetti M.	P.32	Spoletini R.	P.36
Sanguolo F.	P.101	Sposi N.M.	P.43
Sanna A.	P.35	Spurio A.	P.34
Sanseverino A.	P.97; P.99	Stacchini P.	P.77
Sansone L.	P.54	Stazi M.A.	P.83
Sansonetti E.	P.32	Stefanelli P.	P.2; P.3; P.57
Sant M.	P.39	Stellacci E.	P.19
Santana C.	P.82	Stigliano E.	P.32
Santangelo C.	P.40	Storani D.	P.42
Santaquilani M.	P.39	Stringaro A.	P.78
Santarsiero A.	P.35	Strong D.M.	P.18
Santavenere F.	P.34	Suffredini E.	P.70; P.82
Santilio A.	P.57	Superti F.	P.8; P.9
Santini S.	P.10	Tabocchini A.	P.34
Santodonato L.	P.10	Tallon M.	P.45
Santoro F.	P.89	Tamiozzo S.	P.28
Satalia S.	P.74	Tancredi A.	P.89
Saulle E.	P.11	Tancredi F.	P.24
Savini I.	P.41	Tartaglia M.	P.19
Sbrenni S.	P.56	Taruscio D.	P.94; P.95; P.96; P.97; P.99; P.100; P.101; P.102; P.103
Scafato E.	P.20	Tatti M.	P.19
Scaloni G.	P.35	Tavilla A.	P.39
Scarabotti R.	P.60	Tcheremenskaia O.	P.52
Scaravelli G.	P.36; P.79	Tebano M.T.	P.5
Scattoni M.L.	P.89	Thompson M.	P.94
Scavia G.	P.87	Thouvenot E.	P.32
Scazzocchio B.	P.40	Tobelli A.	P.5
Schiavoni G.	P.10	Toccaceli L.	P.78
Schintu M.	P.35	Toma L.	P.6; P.49
Sciascia S.	P.101	Tommasi F.	P.72
Scimonelli L.	P.74	Toni F.	P.4
Sciotti M.	P.1	Torreri P.	P.94; 103
Scorsi E.	P.32	Toschi E.	P.89
Sebastianelli E.	P.24	Tosto F.	P.95; P.101
Sella G.	P.42	Totti V.	P.42
Sellitri C.	P.25; P.26	Tozzoli R.	P.87
Sellitri G.	P.54	Trama A.	P.39
Semeraro A.	P.77	Trerotola M.	P.42
Semproni M.	P.76	Triassi M.	P.3
Serafini B.	P.32	Trinca S.	P.55
Sesta A.	P.54	Tripaldi M.	P.32
Sestili P.	P.10	Turco A.C.	P.77
Settimo G.	P.24; P.35	Uccelli R.	P.35
Severini C.	P.6; P.49	Unità Meccanismi D'azione, Biomarcatori e Modelli, Dipartimento Ambiente e Salute	P. 67
Severini F.	P.6; P.49	Urbani F.	P.10
Silenzi A.	P.41	Urciuoli R.	P.66
Simeoni J.	P.3	Vacca P.	P.2
Soggiu M.E.	P.24	Valentini S.	P.90
Sorbo A.	P.77	Valerio A.	P.89
Sorrentino E.	P.86	Valvo L.	P.59
Soulier E.	P.90		
Spada M.	P.10		
Spadaro F.	P.10; P.75		

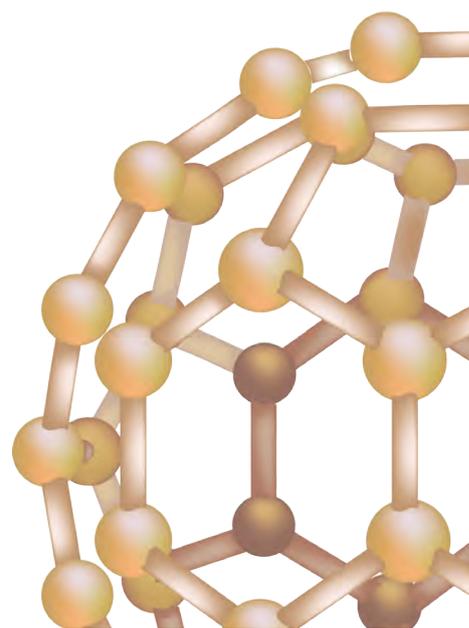
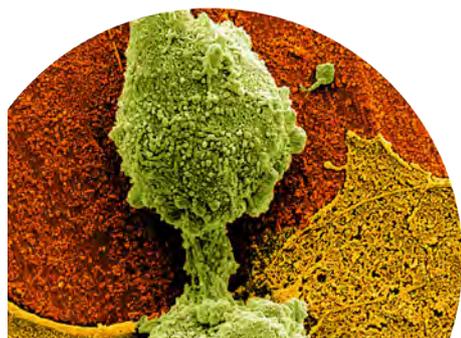
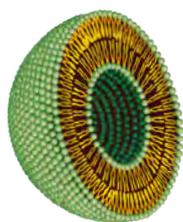
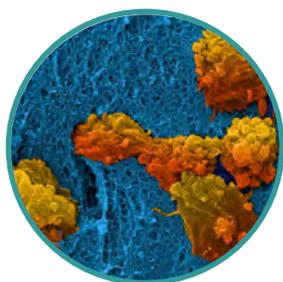
van Enckevort D.	P.94	Veronesi L.	P.3
Vanacore N.	P.32; P.79	Veroni C.	P.32; P.85
Vannucchi S.	P.14; P.15; P.64	Vigiliano V.	P.36
Vanuzzo D.	P.14; P.15	Villa M.	P.46; P.47
Varano B.	P.40	Visentin S.	P.23; P.62; P.85
Vari R.	P.40; P.41	Vitale A.	P.61
Vazzoler M.	P.35	Vittozzi L.	P.103
Venanzi S.	P.19	Volpe M.T.	P.5
Venditti M.	P.10	Volpi E.	P.72
Venerosi Pesciolini A.	P.55	Volpi F.	P.72
Venoso G.	P.90	Wilkinson M.D.	P.94
Venuti A.	P.64	Ziccheddu G.	P.10
Verachi F.	P.64	Zijno A.	P.63

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – CCS
Istituto Superiore di Sanità*

Roma, aprile 2017

Istituto Superiore di Sanità
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
tel. +39 06 49901

www.iss.it



a cura del Settore Attività Editoriali